



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128286** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

C07D 487/08 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

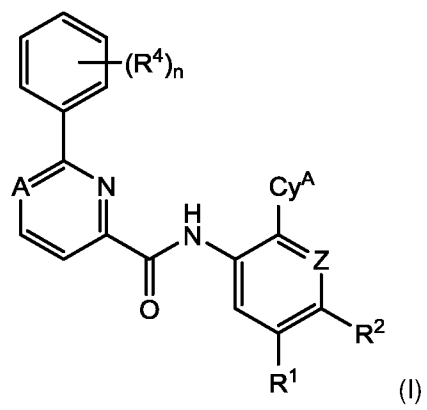
(21) Номер заявки:	а 2020 05974	(72) Винахідник(и):	Вечоркін Олег (US), Пань Цзюнь (US), Сокольскій Александр (US), Стайдьюгар Еван (US), Є Циньда (US), Яо Веньцін (US)
(22) Дата подання заявки:	19.02.2019	(73) Володілець (володільці):	ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	30.05.2024	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	62/672,772, 62/632,702, 62/750,371	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2016/205942 A1, 29.12.2016
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	17.05.2018, 20.02.2018, 25.10.2018		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	28.12.2020, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	29.05.2024, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2019/018608, 19.02.2019		

(54) ПОХІДНІ N-(ФЕНІЛ)-2-(ФЕНІЛ)ПІРИМІДИН-4-КАРБОКСАМІДУ ТА РОДИННІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ НРК1 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

(57) Реферат:

Цей винахід стосується похідних N-(феніл)-2-(феніл)піримідин-4-карбоксаміду та споріднених сполук як інгібіторів НРК1 для лікування раку, як-от рак молочної залози, рак кишечника, рак легень, рак яєчників та рак підшлункової залози. Переважно сполуки являють собою N-(5-фтор-2-(2-(піридин-2-іл)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід та N-(5-фтор-2-(гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід.

UA 128286 C2



ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей опис стосується сполук, а також їхніх композицій і способів застосування. Ці сполуки модулюють активність кінази 1 гемопоетичних попередників (НРК1) і є придатними для лікування різних захворювань, включаючи рак.

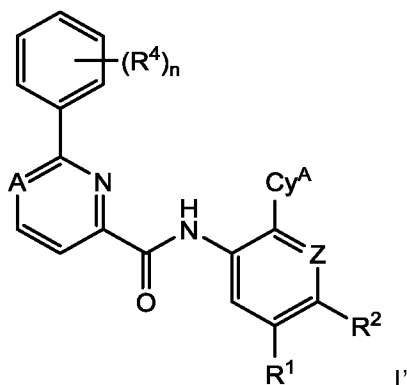
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Кіназа 1 гемопоетичних попередників (НРК1), спочатку клонована з гемопоетичних клітин-попередників, є членом сімейства мітоген-активованих білкових кіназ (MAP4K), яке включає MAP4K1/НРК1, MAP4K2/GSK, MAP4K3/GLK, MAP4K4/HGK, MAP4K5/KHS і MAP4K6/MINK (Hu, M.C., et al., Genes Dev, 1996. 10(18): p. 2251–64). НРК1 становить особливий інтерес, оскільки вона переважно експресується в гемопоетичних клітинах, як-от Т-клітини, В-клітини, макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли і тучні клітини (Hu, M.C., et al., Genes Dev, 1996. 10(18): p. 2251–64; Kiefer, F., et al., EMBO J, 1996. 15(24): p. 7013–25). Було показано, що активність НРК1 кінази індукується при активації Т-клітинних рецепторів (TCR) (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399–408), В-клітинних рецепторів (BCR) (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399–408), рецепторів трансформуючого фактора росту (TGF- β R) (Wang, W., et al., J Biol Chem, 1997. 272(36): p. 22771–5; Zhou, G., et al., J Biol Chem, 1999. 274(19): p. 13133–8) або Gs-зв'язаних PGE2 рецепторів (EP2 і EP4) (Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166(7): p. 4689–96). Таким чином, НРК1 регулює різноманітні функції різних імунних клітин.

НРК1 відіграє важливу роль в регуляції функцій різних імунних клітин і бере участь в аутоімунних захворюваннях і протипухлинному імунітеті (Shui, J.W., et al., Nat Immunol, 2007. 8(1): p. 84–91; Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287(14): p. 11037–48). НРК1 нокаутовані миші були більш сприйнятливі до індукції експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE) (Shui, J.W., et al., Nat Immunol, 2007. 8(1): p. 84–91). У людини, НРК1 була пригнічена в периферичних мононуклеарних клітинах крові хворих на псоріатичний артрит або в Т-клітинах хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) (Batiwalla, F.M., et al., Mol Med, 2005. 11(1–12): p. 21–9). Дані спостереження дали змогу припустити, що ослаблення активності НРК1 може сприяти аутоімунітету у пацієнтів. Крім того, НРК1 може також контролювати протипухлинний імунітет механізмами, залежними від Т-клітин. У PGE2-продукуючій моделі пухлини карциноми легені Льюїса, пухлини розвивалися повільніше у НРК1-нокаутованих мишей у порівнянні з диким типом мишей (див. US 2007/0087988). Крім того, було показано, що адоптивне перенесення НРК1 дефіцитних Т-клітин було більш ефективним в боротьбі з ростом пухлини і метастазуванням, ніж Т-клітин дикого типу (Alzabin, S., et al., Cancer Immunol Immunother, 2010. 59(3): p. 419–29). Так само, BMDC з НРК1 нокаутованих мишей були більш ефективними для виклику Т-клітинної відповіді для усунення карциноми легені Льюїса в порівнянні з диким типом BMDC (Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182(10): p. 6187–94). Ці дані, в поєднанні з обмеженою експресією НРК1 в гемопоетичних клітинах і відсутністю впливу на нормальний розвиток імунних клітин, передбачає, що НРК1 є мішенню лікарського засобу для посилення протипухлинного імунітету. Відповідно, існує потреба в нових сполуках, які модулюють активність НРК1.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Цей опис стосується, окрім іншого, сполуки Формули (I'):



або її фармацевтично прийнятної солі, де складові змінні визначені в цьому документі.

Цей опис також стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за цим описом, або її фармацевтично прийнятну сіль і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

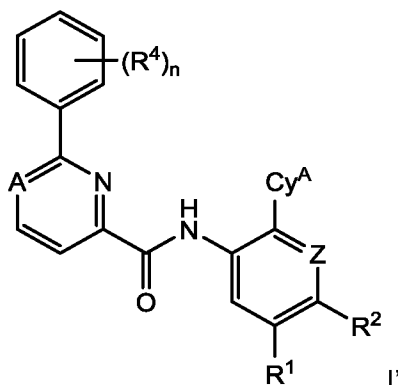
Цей винахід додатково стосується способів інгібування активності НРК1, які включають введення суб'єкту сполуки за цим описом або її фармацевтично прийнятної солі. Цей опис також стосується застосувань сполук, описаних в цьому документі, у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні. Цей опис також стосується сполук, описаних в цьому документі, для застосування в лікуванні.

Цей винахід додатково стосується способів лікування захворювання або розладу у пацієнта, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за цим описом або її фармацевтично прийнятної солі.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

Сполуки

Цей опис стосується сполуки Формули (I'):



або її фармацевтично прийнятної солі, де

СуА являє собою С3-12 циклоалкіл або 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С3-12 циклоалкіл і 4-12 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RА;

А являє собою N або CR16;

R16 вибраний з H, D, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa16, SRa16, C(O)Rb16, C(O)NRc16Rd16, C(O)ORa16, OC(O)Rb16, OC(O)NRc16Rd16, NRc16Rd16, NRc16C(O)Rb16, NRc16C(O)ORa16, NRc16C(O)NRc16Rd16, NRc16S(O)Rb16, NRc16S(O)2Rb16, NRc16S(O)2NRc16Rd16, S(O)Rb16, S(O)NRc16Rd16, S(O)2Rb16, S(O)2NRc16Rd16 і BRh16Ri16; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу, ORa15 і NRc15Rd15; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa, SRa, C(O)Rb, C(O)NRcRd, C(O)ORa, OC(O)Rb, OC(O)NRcRd, NRcRd, NRcC(O)Rb, NRcC(O)ORa, NRcC(O)NRcRd, C(=NRe)Rb, C(=NORa)Rb, C(=NRe)NRcRd, NRcC(=NRe)NRcRd, NRcS(O)Rb, NRcS(O)2Rb, NRcS(O)2NRcRd, S(O)Rb, S(O)NRcRd, S(O)2Rb, S(O)2NRcRd і BRhRi; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

Sy2 вибраний з С3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, С6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, С6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

Z являє собою N або CR3;

R3 вибраний з H, D, Sy3, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa4, SRa4, C(O)Rb4, C(O)NRc4Rd4, C(O)ORa4, OC(O)Rb4,

OC(O)NRc4Rd4, NRc4Rd4, NRc4C(O)Rb4, NRc4C(O)ORa4, NRc4C(O)NRc4Rd4, C(=NRe4)Rb4, C(=NORa4)Rb4, C(=NRe4)NRc4Rd4, NRc4C(=NRe4)NRc4Rd4, NRc4S(O)Rb4, NRc4S(O)2Rb4, NRc4S(O)2NRc4Rd4, S(O)Rb4, S(O)NRc4Rd4, S(O)2Rb4, S(O)2NRc4Rd4 і BRh4Ri4; де зазначений C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

Су3 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa8, SRa8, C(O)Rb8, C(O)NRc8Rd8, C(O)ORa8, OC(O)Rb8, OC(O)NRc8Rd8, NRc8Rd8, NRc8C(O)Rb8, NRc8C(O)ORa8, NRc8C(O)NRc8Rd8, C(=NRe8)Rb8, C(=NORa8)Rb8, C(=NRe8)NRc8Rd8, NRc8C(=NRe8)NRc8Rd8, NRc8S(O)Rb8, NRc8S(O)2Rb8, NRc8S(O)2NRc8Rd8, S(O)Rb8, S(O)NRc8Rd8, S(O)2Rb8, S(O)2NRc8Rd8 і BRh8Ri8; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5;

кожен R5 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa9, SRa9, C(O)Rb9, C(O)NRc9Rd9, C(O)ORa9, NRc9Rd9, NRc9C(O)Rb9, NRc9C(O)ORa9, NRc9S(O)Rb9, NRc9S(O)2Rb9, NRc9S(O)2NRc9Rd9, S(O)Rb9, S(O)NRc9Rd9, S(O)2Rb9, S(O)2NRc9Rd9 і BRh9Ri9; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

кожен R6 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарилу, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa10, SRa10, C(O)Rb10, C(O)NRc10Rd10, C(O)ORa10, NRc10Rd10, NRc10C(O)Rb10, NRc10C(O)ORa10, NRc10S(O)Rb10, NRc10S(O)2Rb10, NRc10S(O)2NRc10Rd10, S(O)Rb10, S(O)NRc10Rd10, S(O)2Rb10 і S(O)2NRc10Rd10; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, феніл, 5-6 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен RA вибраний з H, D, Cy1, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa11, SRa11, C(O)Rb11, C(O)NRc11Rd11, C(O)ORa11, OC(O)Rb11, OC(O)NRc11Rd11, NRc11Rd11, NRc11C(O)Rb11, NRc11C(O)ORa11, NRc11C(O)NRc11Rd11, C(=NRe11)Rb11, C(=NORa11)Rb11, C(=NRe11)NRc11Rd11, NRc11C(=NRe11)NRc11Rd11, NRc11S(O)Rb11, NRc11S(O)2Rb11, NRc11S(O)2NRc11Rd11, S(O)Rb11, S(O)NRc11Rd11, S(O)2Rb11, S(O)2NRc11Rd11 і BRh11Ri11; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

Су1 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил

і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO₂, ORa₁₂, SRa₁₂, C(O)Rb₁₂, C(O)NRc₁₂Rd₁₂, C(O)ORa₁₂, OC(O)Rb₁₂, OC(O)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂C(O)Rb₁₂, NRc₁₂C(O)ORa₁₂, NRc₁₂C(O)NRc₁₂Rd₁₂, C(=NRe₁₂)Rb₁₂, C(=NORa₁₂)Rb₁₂, C(=NRe₁₂)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂C(=NRe₁₂)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂S(O)Rb₁₂, NRc₁₂S(O)2Rb₁₂, NRc₁₂S(O)2NRc₁₂Rd₁₂, S(O)Rb₁₂, S(O)NRc₁₂Rd₁₂, S(O)2Rb₁₂, S(O)2NRc₁₂Rd₁₂ і BRh₁₂Ri₁₂; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен R8 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa₁₃, SRa₁₃, C(O)Rb₁₃, C(O)NRc₁₃Rd₁₃, C(O)ORa₁₃, NRc₁₃Rd₁₃, NRc₁₃C(O)Rb₁₃, NRc₁₃C(O)ORa₁₃, NRc₁₃S(O)Rb₁₃, NRc₁₃S(O)2Rb₁₃, NRc₁₃S(O)2NRc₁₃Rd₁₃, S(O)Rb₁₃, S(O)NRc₁₃Rd₁₃, S(O)2Rb₁₃, S(O)2NRc₁₃Rd₁₃ і BRh₁₃Ri₁₃; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен R9 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa₁₄, SRa₁₄, C(O)Rb₁₄, C(O)NRc₁₄Rd₁₄, C(O)ORa₁₄, NRc₁₄Rd₁₄, NRc₁₄C(O)Rb₁₄, NRc₁₄C(O)ORa₁₄, NRc₁₄S(O)Rb₁₄, NRc₁₄S(O)2Rb₁₄, NRc₁₄S(O)2NRc₁₄Rd₁₄, S(O)Rb₁₄, S(O)NRc₁₄Rd₁₄, S(O)2Rb₁₄ і S(O)2NRc₁₄Rd₁₄; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO₂, ORa₁, SRa₁, C(O)Rb₁, C(O)NRc₁Rd₁, C(O)ORa₁, OC(O)Rb₁, OC(O)NRc₁Rd₁, NRc₁Rd₁, NRc₁C(O)Rb₁, NRc₁C(O)ORa₁, NRc₁C(O)NRc₁Rd₁, C(=NRe₁)Rb₁, C(=NORa₁)Rb₁, C(=NRe₁)NRc₁Rd₁, NRc₁C(=NRe₁)NRc₁Rd₁, NRc₁S(O)Rb₁, NRc₁S(O)2Rb₁, NRc₁S(O)2NRc₁Rd₁, S(O)Rb₁, S(O)NRc₁Rd₁, S(O)2Rb₁, S(O)2NRc₁Rd₁ і BRh₁Ri₁; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa₂, SRa₂, C(O)Rb₂, C(O)NRc₂Rd₂, C(O)ORa₂, NRc₂Rd₂, NRc₂C(O)Rb₂, NRc₂C(O)ORa₂, NRc₂S(O)Rb₂, NRc₂S(O)2Rb₂, NRc₂S(O)2NRc₂Rd₂, S(O)Rb₂, S(O)NRc₂Rd₂, S(O)2Rb₂, S(O)2NRc₂Rd₂ і BRh₂Ri₂; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R12;

кожен R12 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa₃, SRa₃, C(O)Rb₃, C(O)NRc₃Rd₃, C(O)ORa₃, NRc₃Rd₃,

NRc3C(O)Rb3, NRc3C(O)ORa3, NRc3S(O)Rb3, NRc3S(O)2Rb3, NRc3S(O)2NRc3Rd3, S(O)Rb3, S(O)NRc3Rd3, S(O)2Rb3 і S(O)2NRc3Rd3; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

5 кожен R13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa5, SRa5, C(O)Rb5, C(O)NRc5Rd5, C(O)ORa5, OC(O)Rb5, OC(O)NRc5Rd5, NRc5Rd5, NRc5C(O)Rb5, NRc5C(O)ORa5, NRc5C(O)NRc5Rd5, C(=NRe5)Rb5, C(=NORa5)Rb5, C(=NRe5)NRc5Rd5, NRc5C(=NRe5)NRc5Rd5, NRc5S(O)Rb5, NRc5S(O)2Rb5, NRc5S(O)2NRc5Rd5, S(O)Rb5, S(O)NRc5Rd5, S(O)2Rb5, S(O)2NRc5Rd5 і BRh5Ri5; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R14;

кожен R14 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa6, SRa6, C(O)Rb6, C(O)NRc6Rd6, C(O)ORa6, NRc6Rd6, NRc6C(O)Rb6, NRc6C(O)ORa6, NRc6S(O)Rb6, NRc6S(O)2Rb6, NRc6S(O)2NRc6Rd6, S(O)Rb6, S(O)NRc6Rd6, S(O)2Rb6 S(O)2NRc6Rd6 і BRh6Ri6; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R15;

кожен R15 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарилу, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa7, SRa7, C(O)Rb7, C(O)NRc7Rd7, C(O)ORa7, NRc7Rd7, NRc7C(O)Rb7, NRc7C(O)ORa7, NRc7S(O)Rb7, NRc7S(O)2Rb7, NRc7S(O)2NRc7Rd7, S(O)Rb7, S(O)NRc7Rd7, S(O)2Rb7 і S(O)2NRc7Rd7; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

35 кожен Ra, Rc і Rd незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

40 або будь-які Rc і Rd, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

кожен Rb незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

кожен Re незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу;

кожен Rh і Ri незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

55 або будь-які Rh і Ri, приєднані до одного атому B, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом B, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

алкілкарбамоїлу, ди(С1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносультонілу, С1-6 алкіламіносультонілу і ди(С1-6 алкіл)аміносультонілу;

кожен Rh8 і Ri8 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh8 і Ri8, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra9, Rc9 і Rd9 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

або будь-які Rc9 і Rd9, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

кожен Rb9 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

або будь-які Rh9 і Ri9, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra10, Rc10 і Rd10 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rb10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

або будь-які Rc11 і Rd11, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен Rb11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен Re11 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміноссульфонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміноссульфонілу;

кожен Rh11 і Ri11 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh11 і Ri11, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

або будь-які Rc12 і Rd12, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен Rb12 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного

гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен Re12 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу;

кожен Rh12 і Ri12 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh12 і Ri12, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra13, Rc13 і Rd13 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

або будь-які Rc13 і Rd13, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен Rb13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен Rh13 і Ri13 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh13 і Ri13, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra14, Rc14 і Rd14 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rb14 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra16, Rc16 і Rd16 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rb16 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rh16 і Ri16 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh16 і Ri16, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу; і

кожен Rg незалежно вибраний з OH, NO₂, CN, галогену, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, C3-6 циклоалкіл-C1-2 алкілену, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, C1-3 алкокси-C1-3 алкілу, C1-3 алкокси-C1-3 алкокси, HO-C1-3 алкокси, HO-C1-3 алкілу, ціано-C1-3 алкілу, H₂N-C1-3 алкілу, аміно, C1-6 алкіламіно, ди(C1-6 алкіл)аміно, тіо, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфінілу, C1-6 алкілсульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, карбокси, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкоксикарбонілу, C1-6 алкілкарбоніламіно, C1-6 алкілсульфоніламіно, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу, аміносульфоніламіно, C1-6 алкіламіносульфоніламіно, ди(C1-6 алкіл)аміносульфоніламіно, амінокарбоніламіно, C1-6 алкіламінокарбоніламіно і ди(C1-6 алкіл)амінокарбоніламіно; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

Цей опис стосується сполуки Формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі, де:

СуА являє собою С3-12 циклоалкіл або 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де зазначені N і S є не обов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є не обов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С3-12 циклоалкіл і 4-12 членний гетероциклоалкіл, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RА;

А являє собою N або CR16;

R16 вибраний з H, D, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa16, SRa16, C(O)Rb16, C(O)NRc16Rd16, C(O)ORa16, OC(O)Rb16, OC(O)NRc16Rd16, NRc16Rd16, NRc16C(O)Rb16, NRc16C(O)ORa16, NRc16C(O)NRc16Rd16, NRc16S(O)Rb16, NRc16S(O)2Rb16, NRc16S(O)2NRc16Rd16, S(O)Rb16, S(O)NRc16Rd16, S(O)2Rb16, S(O)2NRc16Rd16 і BRh16Ri16; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу і ORa15; де зазначений C1-6 алкіл не обов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN і NO2; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

Cy2 вибраний з 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є не обов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

Z являє собою N або CR3;

R3 вибраний з H, D, Cy3, галогену і CN;

Cy3 являє собою 6-10 членний гетероарил; де зазначений 6-10 членний гетероарил, кожен, має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3, або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa8;

RA вибраний з H, D, Cy1, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, ORa11, C(O)NRc11Rd11 і NRc11Rd11; де зазначений C1-6 алкіл є не обов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

Cy1 вибраний з C3-10 циклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є не обов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, галогену, D, CN, ORa12 і NRc12Rd12;

кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa2;

кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу і C3-10 циклоалкілу; де зазначені C1-6 алкіл і C3-10 циклоалкіл, кожен, є не обов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Ra2, Rc2 і Rd2 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra8, Rc8 і Rd8 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є не обов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є не обов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

Ra16 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу;
кожен Rg незалежно вибраний з OH, CN, галогену, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, аміно, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу; і
п дорівнює 0, 1, 2, або 3.

5 Цей опис стосується сполуки Формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі, де:

SuA являє собою 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA;

A являє собою N або CR16;

R16 вибраний з H, D, C1-6 алкілу, галогену, CN і ORa16;

15 R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу і ORa15; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену і CN; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

20 Cy2 вибраний з 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

25 Z являє собою N або CR3;

R3 вибраний з H, D, Cy3, галогену і CN;

30 Cy3 являє собою 6-10 членний гетероарил; де зазначений 6-10 членний гетероарил, кожен, має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3, або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa8;

RA вибраний з H, D, Cy1, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, ORa11, C(O)NRc11Rd11 і NRc11Rd11; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

35 Cy1 вибраний з C3-10 циклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

40 кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, галогену, D, CN, ORa12 і NRc12Rd12;

кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

45 кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa2;

кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу і C3-10 циклоалкілу; де зазначені C1-6 алкіл і C3-10 циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

50 кожен Ra2, Rc2 і Rd2 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra8, Rc8 і Rd8 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

55 кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

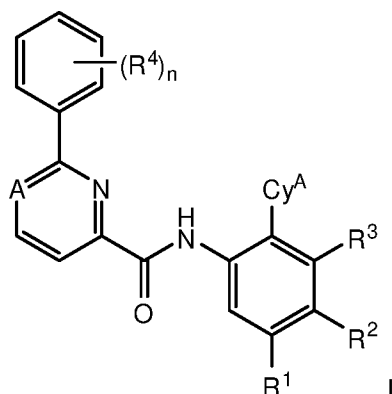
кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

Ra16 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу;

кожен Rg незалежно вибраний з OH, CN, галогену, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, аміно, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу; і n дорівнює 0, 1, 2, або 3.

Цей опис стосується сполуки Формули (I):

5



або її фармацевтично прийнятної солі, де

СуА являє собою C3-12 циклоалкіл або 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-12 циклоалкіл і 4-12 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA;

A являє собою N або CF;

R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу, ORa15 і NRc15Rd15; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa, SRa, C(O)Rb, C(O)NRcRd, C(O)ORa, OC(O)Rb, OC(O)NRcRd, NRcRd, NRcC(O)Rb, NRcC(O)ORa, NRcC(O)NRcRd, C(=NRe)Rb, C(=NORa)Rb, C(=NRe)NRcRd, NRcC(=NRe)NRcRd, NRcS(O)Rb, NRcS(O)2Rb, NRcS(O)2NRcRd, S(O)Rb, S(O)NRcRd, S(O)2Rb, S(O)2NRcRd і BRhRi; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

Sy2 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

R3 вибраний з H, D, Cy3, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa4, SRa4, C(O)Rb4, C(O)NRc4Rd4, C(O)ORa4, OC(O)Rb4, OC(O)NRc4Rd4, NRc4Rd4, NRc4C(O)Rb4, NRc4C(O)ORa4, NRc4C(O)NRc4Rd4, C(=NRe4)Rb4, C(=NORa4)Rb4, C(=NRe4)NRc4Rd4, NRc4C(=NRe4)NRc4Rd4, NRc4S(O)Rb4, NRc4S(O)2Rb4, NRc4S(O)2NRc4Rd4, S(O)Rb4, S(O)NRc4Rd4, S(O)2Rb4, S(O)2NRc4Rd4 і BRh4Ri4; де зазначений C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

Sy3 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил

і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO₂, ORa₈, SRa₈, C(O)Rb₈, C(O)NRc₈Rd₈, C(O)ORa₈, OC(O)Rb₈, OC(O)NRc₈Rd₈, NRc₈Rd₈, NRc₈C(O)Rb₈, NRc₈C(O)ORa₈, NRc₈C(O)NRc₈Rd₈, C(=NRe₈)Rb₈, C(=NORa₈)Rb₈, C(=NRe₈)NRc₈Rd₈, NRc₈C(=NRe₈)NRc₈Rd₈, NRc₈S(O)Rb₈, NRc₈S(O)2Rb₈, NRc₈S(O)2NRc₈Rd₈, S(O)Rb₈, S(O)NRc₈Rd₈, S(O)2Rb₈, S(O)2NRc₈Rd₈ і BRh₈Ri₈; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5;

кожен R5 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa₉, SRa₉, C(O)Rb₉, C(O)NRc₉Rd₉, C(O)ORa₉, NRc₉Rd₉, NRc₉C(O)Rb₉, NRc₉C(O)ORa₉, NRc₉S(O)Rb₉, NRc₉S(O)2Rb₉, NRc₉S(O)2NRc₉Rd₉, S(O)Rb₉, S(O)NRc₉Rd₉, S(O)2Rb₉, S(O)2NRc₉Rd₉ і BRh₉Ri₉; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

кожен R6 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa₁₀, SRa₁₀, C(O)Rb₁₀, C(O)NRc₁₀Rd₁₀, C(O)ORa₁₀, NRc₁₀Rd₁₀, NRc₁₀C(O)Rb₁₀, NRc₁₀C(O)ORa₁₀, NRc₁₀S(O)Rb₁₀, NRc₁₀S(O)2Rb₁₀, NRc₁₀S(O)2NRc₁₀Rd₁₀, S(O)Rb₁₀, S(O)NRc₁₀Rd₁₀, S(O)2Rb₁₀ і S(O)2NRc₁₀Rd₁₀; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, феніл, 5-6 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

RA вибраний з H, D, Cy₁, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, ORa₁₁, SRa₁₁, C(O)Rb₁₁, C(O)NRc₁₁Rd₁₁, C(O)ORa₁₁, OC(O)Rb₁₁, OC(O)NRc₁₁Rd₁₁, NRc₁₁Rd₁₁, NRc₁₁C(O)Rb₁₁, NRc₁₁C(O)ORa₁₁, NRc₁₁C(O)NRc₁₁Rd₁₁, C(=NRe₁₁)Rb₁₁, C(=NORa₁₁)Rb₁₁, C(=NRe₁₁)NRc₁₁Rd₁₁, NRc₁₁C(=NRe₁₁)NRc₁₁Rd₁₁, NRc₁₁S(O)Rb₁₁, NRc₁₁S(O)2Rb₁₁, NRc₁₁S(O)2NRc₁₁Rd₁₁, S(O)Rb₁₁, S(O)NRc₁₁Rd₁₁, S(O)2Rb₁₁, S(O)2NRc₁₁Rd₁₁ і BRh₁₁Ri₁₁; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

Cy₁ вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарила; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарила і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO₂, ORa₁₂, SRa₁₂, C(O)Rb₁₂, C(O)NRc₁₂Rd₁₂, C(O)ORa₁₂, OC(O)Rb₁₂, OC(O)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂C(O)Rb₁₂, NRc₁₂C(O)ORa₁₂, NRc₁₂C(O)NRc₁₂Rd₁₂, C(=NRe₁₂)Rb₁₂, C(=NORa₁₂)Rb₁₂, C(=NRe₁₂)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂C(=NRe₁₂)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂S(O)Rb₁₂, NRc₁₂S(O)2Rb₁₂, NRc₁₂S(O)2NRc₁₂Rd₁₂, S(O)Rb₁₂, S(O)NRc₁₂Rd₁₂, S(O)2Rb₁₂, S(O)2NRc₁₂Rd₁₂ і BRh₁₂Ri₁₂; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен

і 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен R8 незалежно вибраний з С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, С3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, С6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілену, С6-10 арил-С1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa13, SRa13, C(O)Rb13, C(O)NRc13Rd13, C(O)ORa13, NRc13Rd13, NRc13C(O)Rb13, NRc13C(O)ORa13, NRc13S(O)Rb13, NRc13S(O)2Rb13, NRc13S(O)2NRc13Rd13, S(O)Rb13, S(O)NRc13Rd13, S(O)2Rb13, S(O)2NRc13Rd13 і BRh13Ri13; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл, С2-6 алкініл, С3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, С6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілен, С6-10 арил-С1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен R9 незалежно вибраний з С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, С3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa14, SRa14, C(O)Rb14, C(O)NRc14Rd14, C(O)ORa14, NRc14Rd14, NRc14C(O)Rb14, NRc14C(O)ORa14, NRc14S(O)Rb14, NRc14S(O)2Rb14, NRc14S(O)2NRc14Rd14, S(O)Rb14, S(O)NRc14Rd14, S(O)2Rb14 і S(O)2NRc14Rd14; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл, С2-6 алкініл, С3-6 циклоалкіл, С6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен R10 незалежно вибраний з С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, С3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, С6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілену, С6-10 арил-С1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa1, SRa1, C(O)Rb1, C(O)NRc1Rd1, C(O)ORa1, OC(O)Rb1, OC(O)NRc1Rd1, NRc1Rd1, NRc1C(O)Rb1, NRc1C(O)ORa1, NRc1C(O)NRc1Rd1, C(=NRe1)Rb1, C(=NORa1)Rb1, C(=NRe1)NRc1Rd1, NRc1C(=NRe1)NRc1Rd1, NRc1S(O)Rb1, NRc1S(O)2Rb1, NRc1S(O)2NRc1Rd1, S(O)Rb1, S(O)NRc1Rd1, S(O)2Rb1, S(O)2NRc1Rd1 і BRh1Ri1; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл, С2-6 алкініл, С3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, С6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілен, С6-10 арил-С1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен R11 незалежно вибраний з С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, С3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, С6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілену, С6-10 арил-С1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa2, SRa2, C(O)Rb2, C(O)NRc2Rd2, C(O)ORa2, NRc2Rd2, NRc2C(O)Rb2, NRc2C(O)ORa2, NRc2S(O)Rb2, NRc2S(O)2Rb2, NRc2S(O)2NRc2Rd2, S(O)Rb2, S(O)NRc2Rd2, S(O)2Rb2, S(O)2NRc2Rd2 і BRh2Ri2; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл, С2-6 алкініл, С3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, С6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілен, С6-10 арил-С1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R12;

кожен R12 незалежно вибраний з С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, С3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa3, SRa3, C(O)Rb3, C(O)NRc3Rd3, C(O)ORa3, NRc3Rd3, NRc3C(O)Rb3, NRc3C(O)ORa3, NRc3S(O)Rb3, NRc3S(O)2Rb3, NRc3S(O)2NRc3Rd3, S(O)Rb3, S(O)NRc3Rd3, S(O)2Rb3 і S(O)2NRc3Rd3; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл, С2-6 алкініл, С3-6 циклоалкіл, С6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен R13 незалежно вибраний з С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, С3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, С6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, С3-10 циклоалкіл-С1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-С1-3 алкілену, С6-10 арил-С1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-С1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa5, SRa5, C(O)Rb5, C(O)NRc5Rd5, C(O)ORa5, OC(O)Rb5, OC(O)NRc5Rd5, NRc5Rd5, NRc5C(O)Rb5, NRc5C(O)ORa5, NRc5C(O)NRc5Rd5, C(=NRe5)Rb5, C(=NORa5)Rb5, C(=NRe5)NRc5Rd5, NRc5C(=NRe5)NRc5Rd5, NRc5S(O)Rb5, NRc5S(O)2Rb5, NRc5S(O)2NRc5Rd5, S(O)Rb5, S(O)NRc5Rd5, S(O)2Rb5, S(O)2NRc5Rd5 і BRh5Ri5; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл, С2-6 алкініл, С3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, С6-10 арил, 5-10 членний

гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R14;

кожен R14 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa6, SRa6, C(O)Rb6, C(O)NRc6Rd6, C(O)ORa6, NRc6Rd6, NRc6C(O)Rb6, NRc6C(O)ORa6, NRc6S(O)Rb6, NRc6S(O)2Rb6, NRc6S(O)2NRc6Rd6, S(O)Rb6, S(O)NRc6Rd6, S(O)2Rb6 S(O)2NRc6Rd6 і BRh6Ri6; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R15;

кожен R15 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa7, SRa7, C(O)Rb7, C(O)NRc7Rd7, C(O)ORa7, NRc7Rd7, NRc7C(O)Rb7, NRc7C(O)ORa7, NRc7S(O)Rb7, NRc7S(O)2Rb7, NRc7S(O)2NRc7Rd7, S(O)Rb7, S(O)NRc7Rd7, S(O)2Rb7 і S(O)2NRc7Rd7; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra, Rc і Rd незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарила; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

або будь-які Rc і Rd, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

кожен Rb незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарила; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

кожен Re незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу;

кожен Rh і Ri незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh і Ri, приєднані до одного атому B, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом B, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарила; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

або будь-які Rc1 і Rd1, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Rb1 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарила; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Re1 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу;

кожен Rh1 і Ri1 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

[illegible]

10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

або будь-які Rc13 і Rd13, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен Rb13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен Rh13 і Ri13 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh13 і Ri13, приєднані до одного атому B, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом B, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra14, Rc14 і Rd14 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rb14 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rg незалежно вибраний з OH, NO₂, CN, галогену, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, C3-6 циклоалкіл-C1-2 алкілену, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, C1-3 алкокси-C1-3 алкілу, C1-3 алкокси-C1-3 алкокси, HO-C1-3 алкокси, HO-C1-3 алкілу, ціано-C1-3 алкілу, H₂N-C1-3 алкілу, аміно, C1-6 алкіламіно, ди(C1-6 алкіл)аміно, тіо, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфінілу, C1-6 алкілсульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, карбокси, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкоксикарбонілу, C1-6 алкілкарбоніламіно, C1-6 алкілсульфоніламіно, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу, аміносульфоніламіно, C1-6 алкіламіносульфоніламіно, ди(C1-6 алкіл)аміносульфоніламіно, амінокарбоніламіно, C1-6 алкіламінокарбоніламіно і ди(C1-6 алкіл)амінокарбоніламіно; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

за умови, що R4 не являє собою незаміщений або заміщений 4-морфолініл, 4-тіоморфолініл, 1-оксидо-4-тіоморфолініл і 1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл.

У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі запропоновано сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

SuA являє собою C3-12 циклоалкіл або 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-12 циклоалкіл і 4-12 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA;

A являє собою N або CF₃;

R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу, ORa15 і NRc15Rd15; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, ORa, SRa, C(O)Rb, C(O)NRcRd, C(O)ORa, OC(O)Rb, OC(O)NRcRd, NRcRd, NRcC(O)Rb, NRcC(O)ORa, NRcC(O)NRcRd, C(=NRe)Rb, C(=NORa)Rb, C(=NRe)NRcRd, NRcC(=NRe)NRcRd, NRcS(O)Rb, NRcS(O)2Rb, NRcS(O)2NRcRd, S(O)Rb, S(O)NRcRd, S(O)2Rb, S(O)2NRcRd і BRhRi; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

Su2 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10

циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

R3 вибраний з H, D, Cy3, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa4, SRa4, C(O)Rb4, C(O)NRc4Rd4, C(O)ORa4, OC(O)Rb4, OC(O)NRc4Rd4, NRc4Rd4, NRc4C(O)Rb4, NRc4C(O)ORa4, NRc4C(O)NRc4Rd4, C(=NRe4)Rb4, C(=NORa4)Rb4, C(=NRe4)NRc4Rd4, NRc4C(=NRe4)NRc4Rd4, NRc4S(O)Rb4, NRc4S(O)2Rb4, NRc4S(O)2NRc4Rd4, S(O)Rb4, S(O)NRc4Rd4, S(O)2Rb4, S(O)2NRc4Rd4 і BRh4Ri4; де зазначений C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

Sy3 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa8, SRa8, C(O)Rb8, C(O)NRc8Rd8, C(O)ORa8, OC(O)Rb8, OC(O)NRc8Rd8, NRc8Rd8, NRc8C(O)Rb8, NRc8C(O)ORa8, NRc8C(O)NRc8Rd8, C(=NRe8)Rb8, C(=NORa8)Rb8, C(=NRe8)NRc8Rd8, NRc8C(=NRe8)NRc8Rd8, NRc8S(O)Rb8, NRc8S(O)2Rb8, NRc8S(O)2NRc8Rd8, S(O)Rb8, S(O)NRc8Rd8, S(O)2Rb8, S(O)2NRc8Rd8 і BRh8Ri8; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5;

кожен R5 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa9, SRa9, C(O)Rb9, C(O)NRc9Rd9, C(O)ORa9, NRc9Rd9, NRc9C(O)Rb9, NRc9C(O)ORa9, NRc9S(O)Rb9, NRc9S(O)2Rb9, NRc9S(O)2NRc9Rd9, S(O)Rb9, S(O)NRc9Rd9, S(O)2Rb9, S(O)2NRc9Rd9 і BRh9Ri9; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

кожен R6 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарилу, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa10, SRa10, C(O)Rb10, C(O)NRc10Rd10, C(O)ORa10, NRc10Rd10, NRc10C(O)Rb10, NRc10C(O)ORa10, NRc10S(O)Rb10, NRc10S(O)2Rb10, NRc10S(O)2NRc10Rd10, S(O)Rb10, S(O)NRc10Rd10, S(O)2Rb10 і S(O)2NRc10Rd10; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, феніл, 5-6 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

RA вибраний з H, D, Cy1, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa11, SRa11, C(O)Rb11, C(O)NRc11Rd11, C(O)ORa11, OC(O)Rb11, OC(O)NRc11Rd11, NRc11Rd11, NRc11C(O)Rb11, NRc11C(O)ORa11, NRc11C(O)NRc11Rd11, C(=NRe11)Rb11, C(=NORa11)Rb11, C(=NRe11)NRc11Rd11, NRc11C(=NRe11)NRc11Rd11, NRc11S(O)Rb11, NRc11S(O)2Rb11, NRc11S(O)2NRc11Rd11, S(O)Rb11, S(O)NRc11Rd11, S(O)2Rb11, S(O)2NRc11Rd11 і BRh11Ri11; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

Sy1 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де

утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

5 кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO₂, ORa₁₂, SRa₁₂, C(O)Rb₁₂, C(O)NRc₁₂Rd₁₂, C(O)ORa₁₂, OC(O)Rb₁₂, OC(O)NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂C(O)Rb₁₂, NRc₁₂C(O)ORa₁₂, NRc₁₂C(O)NRc₁₂Rd₁₂, C(=NR_{e12})Rb₁₂, C(=NORa₁₂)Rb₁₂, C(=NR_{e12})NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂C(=NR_{e12})NRc₁₂Rd₁₂, NRc₁₂S(O)Rb₁₂, NRc₁₂S(O)2Rb₁₂, NRc₁₂S(O)2NRc₁₂Rd₁₂, S(O)Rb₁₂, S(O)NRc₁₂Rd₁₂, S(O)2Rb₁₂, S(O)2NRc₁₂Rd₁₂ і BRh₁₂Ri₁₂; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен R8 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa₁₃, SRa₁₃, C(O)Rb₁₃, C(O)NRc₁₃Rd₁₃, C(O)ORa₁₃, NRc₁₃Rd₁₃, NRc₁₃C(O)Rb₁₃, NRc₁₃C(O)ORa₁₃, NRc₁₃S(O)Rb₁₃, NRc₁₃S(O)2Rb₁₃, NRc₁₃S(O)2NRc₁₃Rd₁₃, S(O)Rb₁₃, S(O)NRc₁₃Rd₁₃, S(O)2Rb₁₃, S(O)2NRc₁₃Rd₁₃ і BRh₁₃Ri₁₃; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен R9 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарилу, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa₁₄, SRa₁₄, C(O)Rb₁₄, C(O)NRc₁₄Rd₁₄, C(O)ORa₁₄, NRc₁₄Rd₁₄, NRc₁₄C(O)Rb₁₄, NRc₁₄C(O)ORa₁₄, NRc₁₄S(O)Rb₁₄, NRc₁₄S(O)2Rb₁₄, NRc₁₄S(O)2NRc₁₄Rd₁₄, S(O)Rb₁₄, S(O)NRc₁₄Rd₁₄, S(O)2Rb₁₄ і S(O)2NRc₁₄Rd₁₄; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO₂, ORa₁, SRa₁, C(O)Rb₁, C(O)NRc₁Rd₁, C(O)ORa₁, OC(O)Rb₁, OC(O)NRc₁Rd₁, NRc₁Rd₁, NRc₁C(O)Rb₁, NRc₁C(O)ORa₁, NRc₁C(O)NRc₁Rd₁, C(=NR_{e1})Rb₁, C(=NORa₁)Rb₁, C(=NR_{e1})NRc₁Rd₁, NRc₁C(=NR_{e1})NRc₁Rd₁, NRc₁S(O)Rb₁, NRc₁S(O)2Rb₁, NRc₁S(O)2NRc₁Rd₁, S(O)Rb₁, S(O)NRc₁Rd₁, S(O)2Rb₁, S(O)2NRc₁Rd₁ і BRh₁Ri₁; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa₂, SRa₂, C(O)Rb₂, C(O)NRc₂Rd₂, C(O)ORa₂, NRc₂Rd₂, NRc₂C(O)Rb₂, NRc₂C(O)ORa₂, NRc₂S(O)Rb₂, NRc₂S(O)2Rb₂, NRc₂S(O)2NRc₂Rd₂, S(O)Rb₂, S(O)NRc₂Rd₂, S(O)2Rb₂, S(O)2NRc₂Rd₂ і BRh₂Ri₂; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R12;

кожен R12 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарилу, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa3, SRa3, C(O)Rb3, C(O)NRc3Rd3, C(O)ORa3, NRc3Rd3, NRc3C(O)Rb3, NRc3C(O)ORa3, NRc3S(O)Rb3, NRc3S(O)2Rb3, NRc3S(O)2NRc3Rd3, S(O)Rb3, S(O)NRc3Rd3, S(O)2Rb3 і S(O)2NRc3Rd3; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен R13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa5, SRa5, C(O)Rb5, C(O)NRc5Rd5, C(O)ORa5, OC(O)Rb5, OC(O)NRc5Rd5, NRc5Rd5, NRc5C(O)Rb5, NRc5C(O)ORa5, NRc5C(O)NRc5Rd5, C(=NRa5)Rb5, C(=NORa5)Rb5, C(=NRe5)NRc5Rd5, NRc5C(=NRe5)NRc5Rd5, NRc5S(O)Rb5, NRc5S(O)2Rb5, NRc5S(O)2NRc5Rd5, S(O)Rb5, S(O)NRc5Rd5, S(O)2Rb5, S(O)2NRc5Rd5 і BRh5Ri5; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R14;

кожен R14 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарилу, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, ORa6, SRa6, C(O)Rb6, C(O)NRc6Rd6, C(O)ORa6, NRc6Rd6, NRc6C(O)Rb6, NRc6C(O)ORa6, NRc6S(O)Rb6, NRc6S(O)2Rb6, NRc6S(O)2NRc6Rd6, S(O)Rb6, S(O)NRc6Rd6, S(O)2Rb6 S(O)2NRc6Rd6 і BRh6Ri6; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, 4-10 членний гетероциклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R15;

кожен R15 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, фенілу, 5-6 членного гетероарилу, 4-7 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa7, SRa7, C(O)Rb7, C(O)NRc7Rd7, C(O)ORa7, NRc7Rd7, NRc7C(O)Rb7, NRc7C(O)ORa7, NRc7S(O)Rb7, NRc7S(O)2Rb7, NRc7S(O)2NRc7Rd7, S(O)Rb7, S(O)NRc7Rd7, S(O)2Rb7 і S(O)2NRc7Rd7; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-6 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил і 4-7 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra, Rc і Rd незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

або будь-які Rc і Rd, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

кожен Rb незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

кожен Re незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу;

кожен Rh і Ri незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh і Ri, приєднані до одного атому B, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом B, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10

членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

5 або будь-які Rc1 і Rd1, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Rb1 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Re1 незалежно вибраний з Н, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміноссульфонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміноссульфонілу;

кожен Rh1 і Ri1 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh1 і R11, приєднані до одного атому В, являють собою С2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з С1-6 алкілу;

кожен Ra2, Rc2 і Rd2 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R12;

25 або будь-які R_{c2} і R_{d2}, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R₁₂;

кожен Rb2 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R12;

кожен Rh2 і Ri2 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси:

35 або будь-які Rh2 і Ri2, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra3, Rc3 і Rd3 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rq;

кожен Rb3 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra4, Rc4 і Rd4 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

або будь-які Rc4 і Rd4, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

кожен Rb4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

кожен Re4 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносальфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносальфонілу, C1-6 алкіламіносальфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносальфонілу;

кожен Rh4 і Ri4 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

кожен Re8 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміноссульфонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміноссульфонілу;

5 кожен Rh8 і Ri8 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh8 і Ri8, приєднані до одного атому В, являють собою С2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з С1-6 алкілу;

кожен Ra9, Rc9 і Rd9 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

15 або будь-які Rc9 і Rd9, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6;

кожен Rb9 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R6:

кожен Rh9 і Ri9 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

25 або будь-які Rh9 і Ri9, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra10, Rc10 і Rd10 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rq;

кожен Rb10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

або будь-які Rc11 і Rd11, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен Rb11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

45 кожен Re11 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтію, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіноссульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносұлфонілу, C1-6 алкіламіносұлфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносұлфонілу;

кожен Rh11 і Ri11 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

50 або будь-які Rh11 і Ri11, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

60 або будь-які Rc12 і Rd12, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен Rb12 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково

5 заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8;

кожен Re12 незалежно вибраний з H, CN, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу і ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу;

10 кожен Rh12 і Ri12 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

або будь-які Rh12 і Ri12, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

15 кожен Ra13, Rc13 і Rd13 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

20 або будь-які Rc13 і Rd13, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен Rb13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково

25 заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R9;

кожен Rh13 і Ri13 незалежно вибраний з OH і C1-6 алкокси;

30 або будь-які Rh13 і Ri13, приєднані до одного атому В, являють собою C2-3 діалкокси, і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C1-6 алкілу;

кожен Ra14, Rc14 і Rd14 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

35 кожен Rb14 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

40 кожен Rg незалежно вибраний з OH, NO2, CN, галогену, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-6 циклоалкілу, C3-6 циклоалкіл-C1-2 алкілену, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, C1-3 алкокси-C1-3 алкілу, C1-3 алкокси-C1-3 алкокси, HO-C1-3 алкокси, HO-C1-3 алкілу, ціано-C1-3 алкілу, H2N-C1-3 алкілу, аміно, C1-6 алкіламіно, ди(C1-6 алкіл)аміно, тіо, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфініл, C1-6 алкілсульфонілу, карбамоїлу, C1-6 алкілкарбамоїлу, ди(C1-6 алкіл)карбамоїлу, карбокси, C1-6 алкілкарбонілу, C1-6 алкоксикарбонілу, C1-6 алкілкарбоніламіно, C1-6 алкілсульфоніламіно, аміносульфонілу, C1-6 алкіламіносульфонілу, ди(C1-6 алкіл)аміносульфонілу, аміносульфоніламіно, C1-6 алкіламіносульфоніламіно, ди(C1-6 алкіл)аміносульфоніламіно, амінокарбоніламіно, C1-6 алкіламінокарбоніламіно і ди(C1-6 алкіл)амінокарбоніламіно; і

50 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі запропонована сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, де

55 СуА являє собою 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-12 членний гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA;

А являє собою N;

R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу і ORa15; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену і CN; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

5 Cy2 вибраний з 4-10 членного гетероциклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

R3 вибраний з H, D, Cy3, галогену і CN;

15 Cy3 являє собою 5-10 членний гетероарил; де зазначений 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13;

20 кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa8; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5;

кожен R5 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN, ORa9 і NRc9Rd9;

25 RA вибраний з H, D, Cy1, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, ORa11, C(O)NRc11Rd11 і NRc11Rd11; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

30 Cy1 являє собою 5-10 членний гетероарил; де зазначений 5-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, галогену, D, CN, ORa12 і NRc12Rd12;

35 кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa2;

кожен R13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

40 кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу і C3-10 циклоалкілу; де зазначені C1-6 алкіл і C3-10 циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Ra2, Rc2 і Rd2 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra8, Rc8 і Rd8 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

45 кожен Ra9, Rc9 і Rd9 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

50 кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

кожен Rg незалежно вибраний з OH, CN, галогену, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, аміно, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу; і

55 n дорівнює 0, 1, 2, або 3.

У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі запропоновано сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

60 СуА являє собою C3-12 циклоалкіл або 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де зазначені N і S є

необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-12 циклоалкіл і 4-12 членний гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA;

5 А являє собою N або CR16;

R16 вибраний з H, D, C1-6 алкілу, галогену, CN і ORa16;

R1 вибраний з H, D, галогену, CN, C1-6 алкілу і ORa15; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

10 R2 вибраний з H, D, Cy2, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN і S(O)2Rb; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

15 Cy2 вибраний з C3-10 циклоалкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, C6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл, 4-10 членний гетероциклоалкіл, C6-10 арил і 5-10 членний гетероарил кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10;

20 R3 вибраний з H, D, Cy3, галогену і CN;

Cy3 являє собою 6-10 членний гетероарил; де зазначений 6-10 членний гетероарил кожен має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3, або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

25 кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, галогену, D, CN і ORa8;

кожен R5 незалежно вибраний з галогену, D і CN;

30 RA вибраний з H, D, Cy1, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, ORa11, C(O)NRc11Rd11 і NRc11Rd11; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

35 Cy1 вибраний з C3-10 циклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, галогену, D, CN, ORa12 і NRc12Rd12;

40 кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa2;

кожен R13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу;

кожен Rb незалежно являє собою C1-6 алкіл;

45 кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу і C3-10 циклоалкілу; де зазначені C1-6 алкіл і C3-10 циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11;

кожен Ra2, Rc2 і Rd2 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

кожен Ra8, Rc8 і Rd8 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

50 кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7;

кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу;

55 кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg;

Ra16 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу;

кожен Rg незалежно вибраний з OH, CN, галогену, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, аміно, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу; і

60 n дорівнює 0, 1, 2, або 3.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА являє собою 4-12 членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл має, щонайменше, один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 4-12 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 4-12 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА вибраний з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 3-амінопіролідін-1-ілу; 2-(амінометил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(метоксиметил)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-ілу; 2-(піридин-2-іл)піролідін-1-ілу; гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-ілу; 2-метилпіперазин-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піперазин-1-ілу; 3-(гідроксиметил)морфоліно; 5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; (2-гідроксіетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 5-(пропілкарбамоїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-ілу; 6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-ілу; 4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-ілу; 3-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 4-аміно-2-метилпіперидин-1-ілу; піперидин-4-ілу; 4-(диметиламіно)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)-4-(ізопропіламіно)піролідін-1-ілу; 4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 2-(гідроксиметил)морфоліно; 2-(2-(диметиламіно)метил)морфоліно; 2-(ціанометил)морфоліно; 3-оксотетрагідро-3H-оксазол[3,4-a]піразин-7(1H)-ілу; 3-(гідроксиметил)піперазин-1-ілу; 3-(метоксиметил)азетидин-1-ілу; 2-(гідроксиметил)азетидин-1-ілу; 2-(диметиламіно)метилазетидин-1-ілу; 4-метилпіперазин-1-ілу; і 4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА вибраний з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 3-амінопіролідін-1-ілу; 2-(амінометил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(метоксиметил)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-ілу; 2-(піридин-2-іл)піролідін-1-ілу; гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-ілу; 2-метилпіперазин-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піперазин-1-ілу; 3-(гідроксиметил)морфоліно; 5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; (2-гідроксіетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 5-(пропілкарбамоїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)-метилпіперазин-1-ілу; 6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-ілу; 4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-ілу; 3-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; і 4-аміно-2-метилпіперидин-1-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА вибраний з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 3-амінопіролідін-1-ілу; 2-(амінометил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(метоксиметил)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-ілу; 2-(піридин-2-іл)піролідін-1-ілу; гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-ілу; 2-метилпіперазин-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піперазин-1-ілу; 3-(гідроксиметил)морфоліно; 5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; (2-гідроксіетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; і 5-(пропілкарбамоїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА вибраний з 4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)-метилпіперазин-1-ілу; 6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-ілу; 4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-ілу; 3-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; і 4-аміно-2-метилпіперидин-1-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА являє собою 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА являє собою 5-членний гетероциклоалкіл.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА вибраний з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептанілу, піролідінілу, гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-ілу і піперазинілу, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з RA.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА являє собою C3-10 циклоалкіл, де зазначений C3-10 циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з RA.

У деяких варіантах реалізації винаходу СуА вибраний з цикlopентилу і циклогексилу, де зазначені цикlopентил і циклогексил є необов'язково заміщеними NH₂.

У деяких варіантах реалізації винаходу А являє собою N.

У деяких варіантах реалізації винаходу А являє собою CF.

У деяких варіантах реалізації винаходу А являє собою CR₁₆.

У деяких варіантах реалізації винаходу R₁₆ являє собою H, CN або ORa₁₆.

У деяких варіантах реалізації винаходу Ra16 незалежно вибраний з Н і С1-6 алкілу. У деяких варіантах реалізації винаходу Ra16 являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 вибраний з Н, D, галогену, CN, С1-6 алкілу і ORa15; де зазначений С1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 вибраний з Н, D, F, CN, метилу, гідроксиметилу і метокси.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою Н або D. У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою D.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою F.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою ORa15.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою метокси.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою С1-6 алкіл; де зазначений С1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Rg.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою гідроксиметил.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою CN.

У деяких варіантах реалізації винаходу R1 являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Н, D, Cy2, С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa, SRa, C(O)Rb, C(O)NRcRd, C(O)ORa, NRcRd, NRcC(O)Rb, NRcC(O)ORa і S(O)2Rb; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл і С2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Н, D, Cy2, С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa, SRa, C(O)Rb, C(O)NRcRd, C(O)ORa, NRcRd, NRcC(O)Rb і NRcC(O)ORa; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл і С2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Н, D, Cy2, С1-6 алкілу, С2-6 алкенілу, С2-6 алкінілу, С1-6 галогеналкілу, галогену, CN і ORa; де зазначені С1-6 алкіл, С2-6 алкеніл і С2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Н, D, Cy2, С1-6 алкілу, С1-6 галогеналкілу, галогену і CN; де зазначений С1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Н, D, Cy2, С1-6 алкілу, галогену і S(O)2Rb; де зазначений С1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Н, D, Cy2, С1-6 алкілу і галогену; де зазначений С1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою Н або D. У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою D.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою С1-6 алкіл; де зазначений С1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з ізопропілу, F, Cl, Br і S(O)2CH3.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою ізопропіл.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 вибраний з Br, Cl і F.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою Br.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою S(O)2CH3.

У деяких варіантах реалізації винаходу R2 являє собою Cy2.

У деяких варіантах реалізації винаходу Cy2 вибраний з 4-10 членного гетероциклоалкілу, С6-10 арилу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10 членний гетероциклоалкіл, С6-10 арил і 5-10 членний

гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 вибраний з 4-10 членного гетероциклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу і 4-10 членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10 членний гетероциклоалкіл і 5-10 членний гетероарил кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 являє собою С6-10 арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R10.

Су2 вибраний з 1-метил-1Н-піразол-4-ілу; 6-(гідроксиметил)піридин-3-ілу; 6-(метилкарбамоїл)піридин-3-ілу; 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу; 2-метилпіридин-3-ілу; 4-метоксипіридин-3-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу; 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілу; морфоліно; азетидин-1-ілу; 2-(метоксиметил)азетидин-1-ілу; 3-ціанопіридин-4-ілу; 3-метоксипіридин-4-ілу; 2-ціано-6-фторфенілу; 3-ціанопіридин-2-ілу; 4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-ілу; тетрагідро-2Н-піран-4-ілу; 5-ціано-2-(піролідин-1-іл)піридин-4-ілу; і 1-ціаноциклопропілу. У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 вибраний з 1-метил-1Н-піразол-4-ілу; 6-(гідроксиметил)піридин-3-ілу; 6-(метилкарбамоїл)піридин-3-ілу; 1-метил-6-оксо-1,6-ціанопіридин-3-ілу; 2-метилпіридин-3-ілу; 4-метоксипіридин-3-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу; 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілу; морфоліно; азетидин-1-ілу; 2-(метоксиметил)азетидин-1-ілу; 3-ціанопіридин-4-ілу; 3-метоксипіридин-4-ілу; 2-ціано-6-фторфенілу; 3-ціанопіридин-2-ілу; і 4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 вибраний з 1-метил-1Н-піразол-4-ілу; 6-(гідроксиметил)піридин-3-ілу; 6-(метилкарбамоїл)піридин-3-ілу; 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу; 2-метилпіридин-3-ілу; 4-метоксипіридин-3-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу; 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілу; морфоліно; і азетидин-1-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 вибраний з 2-(метоксиметил)азетидин-1-ілу; 3-ціанопіридин-4-ілу; 3-метоксипіридин-4-ілу; 2-ціано-6-фторфенілу; 3-ціанопіридин-2-ілу; і 4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 вибраний з 3-ціанопіридин-4-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу; і 3-ціанопіридин-2-ілу. У деяких варіантах реалізації винаходу Су2 являє собою 4-ціанопіридин-3-іл.

У деяких варіантах реалізації винаходу Z являє собою N.

У деяких варіантах реалізації винаходу Z являє собою CR3.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 вибраний з H, D, Су3, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa4, SRa4, C(O)Rb4, C(O)NRc4Rd4, C(O)ORa4, OC(O)Rb4, OC(O)NRc4Rd4, NRc4Rd4, NRc4C(O)Rb4, NRc4C(O)ORa4, NRc4C(O)NRc4Rd4, NRc4S(O)Rb4, NRc4S(O)2Rb4, NRc4S(O)2NRc4Rd4, S(O)Rb4, S(O)NRc4Rd4, S(O)2Rb4, S(O)2NRc4Rd4 і BRh4Ri4; де зазначений C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 вибраний з H, D, Су3, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa4, SRa4, C(O)Rb4, NRc4Rd4 і NRc4C(O)Rb4; де зазначений C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 вибраний з H, D, Су3, галогену і CN. У деяких варіантах реалізації винаходу R3 вибраний з H, D, F, Br і CN.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою H або D. У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою H. У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою D.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою Br.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою F.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою CN.

У деяких варіантах реалізації винаходу R3 являє собою Су3.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су3 являє собою 5-10 членний гетероарил; де зазначений 5-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є необов'язково заміщеним

оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су3 являє собою 6-10 членний гетероарил; де зазначений 6-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 6-10 членного гетероарила є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 6-10 членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R13.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су3 вибраний з піридин-3-ілу і 1-метил-1Н-піразол-4-ілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, C6-10 арилу, 5-10 членного гетероарила, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілену, C6-10 арил-C1-3 алкілену, 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілену, галогену, D, CN, NO2, ORa8, SRa8, C(O)Rb8, C(O)NRc8Rd8, C(O)ORa8, OC(O)Rb8, OC(O)NRc8Rd8, NRc8Rd8, NRc8C(O)Rb8, NRc8C(O)ORa8, NRc8C(O)NRc8Rd8, C(=NRe8)Rb8, C(=NORa8)Rb8, C(=NRe8)NRc8Rd8, NRc8C(=NRe8)NRc8Rd8, NRc8S(O)Rb8, NRc8S(O)2Rb8, NRc8S(O)2NRc8Rd8, S(O)Rb8, S(O)NRc8Rd8, S(O)2Rb8, S(O)2NRc8Rd8 і BRh8Ri8; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл, C3-10 циклоалкіл, C6-10 арил, 5-10 членний гетероарил, C3-10 циклоалкіл-C1-3 алкілен, C6-10 арил-C1-3 алкілен і 5-10 членний гетероарил-C1-3 алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5.

У деяких варіантах реалізації винаходу R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN, NO2, ORa8, SRa8, C(O)Rb8, C(O)NRc8Rd8, C(O)ORa8, NRc8Rd8, NRc8C(O)Rb8, NRc8C(O)ORa8, S(O)Rb8, S(O)NRc8Rd8, S(O)2Rb8 і S(O)2NRc8Rd8; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл кожен є необов'язково заміщеними 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R5.

У деяких варіантах реалізації винаходу R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C3-10 циклоалкілу, галогену, D, CN і ORa8; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa8; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R5.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa8.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з D, метилу, F, Cl, CN, метокси, метокси-d3, етокси, диформетокси і циклопропілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з галогену і ORa8.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з F і метокси.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з галогену.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з F і Cl.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 незалежно вибраний з F і метилу.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R4 являє собою F.

У деяких варіантах реалізації винаходу R4 не являє собою незаміщений або заміщений 4-морфолініл, незаміщений або заміщений 4-тіоморфолініл, незаміщений або заміщений 1-оксидо-4-тіоморфолініл, або незаміщений або заміщений 1,1-діоксидо-4-тіоморфолініл.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R5 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN, ORa9 і NRc9Rd9.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R5 незалежно вибраний з F і D.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен RA вибраний з H, D, Су1, C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, NO2, ORa11, SRa11, C(O)Rb11, C(O)NRc11Rd11, C(O)ORa11 і NRc11Rd11; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл кожен є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу RA вибраний з H, D, Су1, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, CN, ORa11, C(O)NRc11Rd11 і NRc11Rd11; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу RA вибраний з Су1, C1-6 алкілу, ORa11, C(O)NRc11Rd11 і NRc11Rd11; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу RA являє собою C1-6 алкіл; де зазначений C1-6 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу RA вибраний з метилу і етилу; де зазначені метил і етил є необов'язково заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу RA являє собою Су1.

У деяких варіантах реалізації винаходу RA вибраний з OH, NH₂, амінометилу, гідроксиметилу, метоксиметилу, OH, піридинілу, етилу, гідроксіетилу і пропілкарбамоїлу.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су1 вибраний з C3-10 циклоалкілу і 5-10 членного гетероарилу; де зазначений 5-10 членний гетероарил кожен має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10 членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C3-10 циклоалкіл і 5-10 членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су1 являє собою 5-10 членний гетероарил; де зазначений 5-10 членний гетероарил має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючих кільце гетероатомів, незалежно вибраних з: N, O і S; і де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су1 вибраний з C3-10 циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу Су1 являє собою піридиніл. У деяких варіантах реалізації винаходу Су1 являє собою циклопропіл.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN, NO₂, ORa12, SRa12, C(O)Rb12, C(O)NRc12Rd12, C(O)ORa12, OC(O)Rb12 і NRc12Rd12; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл і C2-6 алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R8.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R7 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, галогену, D, CN, ORa12 і NRc12Rd12.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R7 незалежно вибраний з CN, ORa12, NRc12Rd12 і D.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R7 незалежно вибраний з ORa12, D і NRc12Rd12.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R7 незалежно вибраний з D, CN, NH₂ і метокси.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R7 незалежно вибраний з OH, D, NH₂ і метокси.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C2-6 алкенілу, C2-6 алкінілу, C1-6 галогеналкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, NO₂, ORa1, SRa1, C(O)Rb1, C(O)NRc1Rd1, C(O)ORa1, OC(O)Rb1, OC(O)NRc1Rd1, NRc1Rd1, NRc1C(O)Rb1, NRc1C(O)ORa1 і NRc1C(O)NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл, C2-6 алкеніл, C2-6 алкініл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, CN, OH, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R10 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, 4-10 членного гетероциклоалкілу, галогену, CN, OH, ORa1, C(O)NRc1Rd1 і NRc1Rd1; де зазначені C1-6 алкіл і 4-10 членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R10 незалежно вибраний з OH, CN, метилу, гідроксиметилу, метилкарбамоїлу, метокси, морфоліно і циклобутиламіно.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R10 незалежно вибраний з OH, F, CN, метилу, гідроксиметилу, метилкарбамоїлу, метокси, морфоліно і циклобутиламіно.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R11 незалежно вибраний з C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, галогену, D, CN і ORa2.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R11 являє собою ORa2. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R11 являє собою OH.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R13 незалежно вибраний з C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу.

5 У деяких варіантах реалізації винаходу кожен R13 незалежно являє собою C1-6 алкіл.

У деяких варіантах реалізації винаходу R13 являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу і C3-10 циклоалкілу; де зазначені C1-6 алкіл і C3-10 циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11.

10 У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra1, Rc1 і Rd1 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C3-10 циклоалкілу; де зазначені C1-6 алкіл і C3-10 циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R11.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra2, Rc2 і Rd2 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra2, Rc2 і Rd2

15 незалежно являє собою H.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra8, Rc8 і Rd8 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra8, Rc8 і Rd8 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу.

20 У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra9, Rc9 і Rd9 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra9, Rc9 і Rd9 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен

25 Ra11, Rc11 і Rd11 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R7.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra12, Rc12 і Rd12 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу.

У деяких варіантах реалізації винаходу Ra12 являє собою H.

30 У деяких варіантах реалізації винаходу, Rc12 і Rd12 кожен являють собою H.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H, C1-6 алкілу і C1-6 галогеналкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен

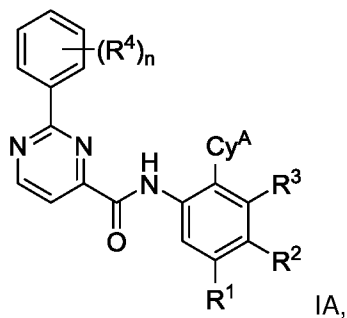
35 Ra15, Rc15 і Rd15 незалежно вибраний з H і C1-6 алкілу; де зазначений C1-6 алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з Rg.

У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Rg незалежно вибраний з OH, CN, галогену, C1-6 алкілу, C1-6 галогеналкілу, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкокси, аміно, C1-6 алкілтіо, C1-6 алкілсульфонілу. У деяких варіантах реалізації винаходу кожен Rg являє собою OH.

40 У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0, 1, 2 або 3. У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 0. У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 1. У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 2. У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 3. У деяких варіантах реалізації винаходу n дорівнює 4.

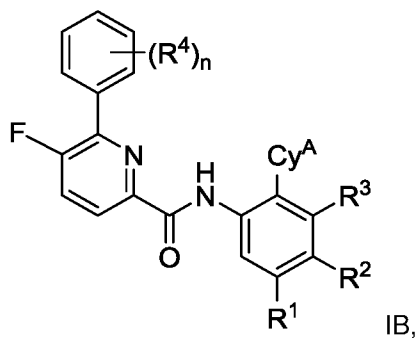
У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має

45 Формулу IA:

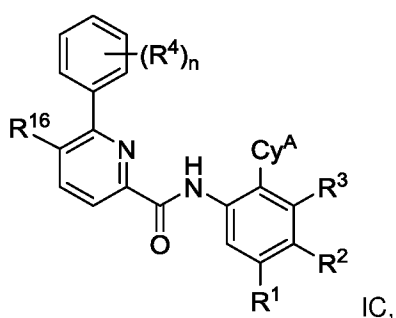


або її фармацевтично прийнятна сіль.

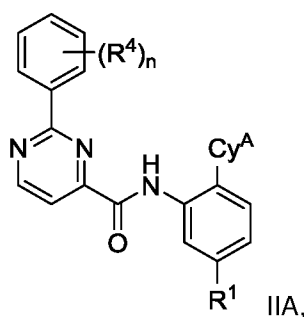
50 У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IB:



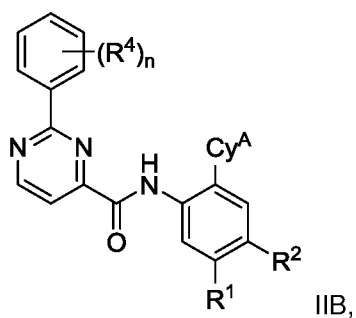
- або її фармацевтично прийнятна сіль.
 5 У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IC:



- або її фармацевтично прийнятна сіль.
 10 У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IIA:

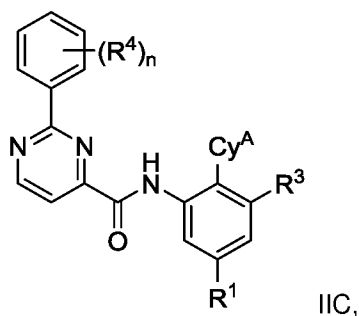


- або її фармацевтично прийнятна сіль.
 15 У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IIB:



- 20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

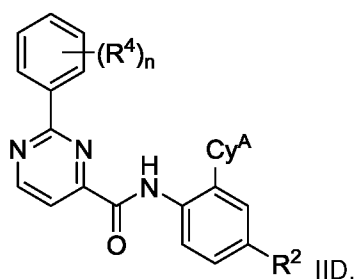
У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IIC:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

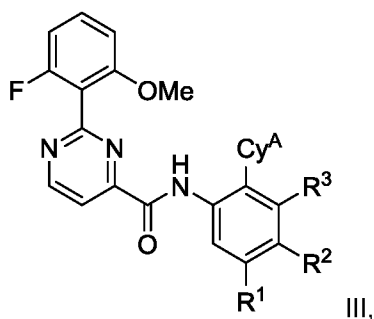
У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IID:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

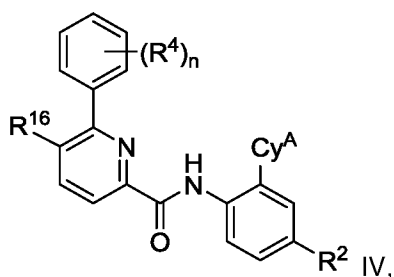
У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу III:



15

або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу IV:

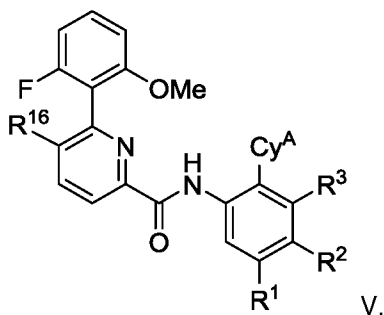


20

або її фармацевтично прийнятна сіль.

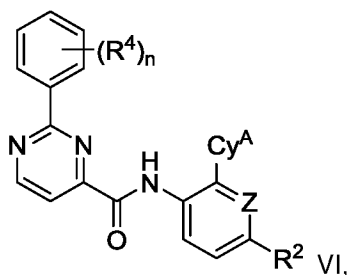
У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу V:

25



або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 5 У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, що має Формулу VI:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, вибрана зі списку, що включає:

N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(S)-N-(2-(3-амінопіролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-N-(2-(2-(амінометил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(5-фтор-2-((2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(5-фтор-2-(2-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(5-фтор-2-(гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-3-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-3-ціанофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-3-(піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

- N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 5 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 10 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 15 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-метоксипіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 20 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 25 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-морфолінофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(4-(азетидин-1-іл)-2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(морфолінометил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 30 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-((циклобутиламіно)метил)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1R,4R)-5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 35 N-(5-фтор-2-((1R,4R)-5-(2-гідроксіетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 (1R,4R)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-N-пропіл-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-метоксифеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 40 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-(гідроксиметил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід; і
 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-ціанофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 45 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі представлена сполука, вибрана зі списку, що включає:
 N-(4-(азетидин-1-іл)-2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 50 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)-3-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 55 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-метоксипиридин-4-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(3-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-іл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
5 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-2-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-5-
іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-ізопропіл)-2-(2-фтор-6-
10 метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(3-ціанопіридин-4-іл)-2-((2S,4S)-4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5R)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
15 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5S)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
(S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-
20 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-
2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
25 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,3R,4S)-3-(гідроксиметил)-2,5-дізабіцiclo[2.2.1]гептан-2-
іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-1-(гідроксиметил)-2,5-дізабіцiclo[2.2.1]гептан-2-
іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-
30 метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-
фтор-6-метоксифеніл)піколінамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-ціано-
6-(2-фтор-6-метоксифеніл)піколінамід;
35 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-
фтор-6-метоксифеніл)-5-метоксипіколінамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,6-
дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-
40 фтор-6-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-
хлор-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-6-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-
іл)пиридин-3-іл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
45 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,6-
дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-
метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,3-дифтор-6-
50 метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-
d3)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-
фтор-6-метокси-4-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
55 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-
дифтор-2-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,3-
дифтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-
60 дифтор-2-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 5 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,3-дифтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл-5-d)піримідин-4-карбоксамід;
- 10 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)-N-(2-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(цис)-4-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(транс)-4-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(3-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(3-аміноциклопентил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 15 N-(2-(транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 20 N-(2-(транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-(цис)-4-аміноциклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(метилсульфоніл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 25 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-метилфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 30 N-(2-((2S,4S)-4-(диметиламіно)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(5-фтор-2-((2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(ізопропіламіно)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 35 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 40 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(5-ціано-2-(піролідін-1-іл)піридин-4-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(1-ціаноциклопропіл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 45 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 50 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-етокси-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 55 (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(диметиламіно)метил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- (R)-N-(2-(2-(ціанометил)морфоліно)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-оксотетрагідро-3H-оксазоло[3,4-a]піразин-7(1H)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

5 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

(S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

10 (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-((диметиламіно)метил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід; і

15 (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Крім того, слід розуміти, що певні ознаки цього винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів реалізації, також можуть бути запропоновані в комбінації в одному варіанті реалізації (в той час як варіанти реалізації призначені для об'єднання, як якщо б вони були написані в багаторазово залежній формі). І навпаки, різні ознаки цього винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанту реалізації, також можуть бути запропоновані окремо або в будь-якій придатній підкомбінації. Таким чином, передбачається, що ознаки, описані як варіанти реалізації сполук Формули (I) і (I'), можуть бути об'єднані в будь-яку відповідну комбінацію.

У різних місцях цього опису певні ознаки сполук описані в групах або в діапазонах. Зокрема, передбачається, що такий опис включає кожен окрему підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін «C1-6 алкіл» зокрема передбачає індивідуальний опис (без обмежень) метилу, етилу, C3 алкілу, C4 алкілу, C5 алкілу і C6 алкілу.

30 Термін «n-членний», де n є цілим числом, зазвичай описує число атомів, які утворюють кільце, у фрагменті, де число атомів, які утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл є прикладом 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразоліл є прикладом 5-членного гетероарильного кільця, піридил є прикладом 6-членного гетероарильного кільця, а 1,2,3,4-тетрагідронафталін є прикладом 10-членної циклоалкільної групи.

35 В різних місцях в цьому описі можуть бути описані змінні, що визначають двовалентні лінкерні групи. Зокрема, передбачається, що кожний лінкерний замісник включає як пряму, так і зворотну форму лінкерного замісника. Наприклад, -NR(CR'R'')n- включає в себе обидва -NR(CR'R'')n- і -(CR'R'')nNR- і призначене для опису кожної з форм окремо. Якщо для структури потрібна лінкерна група, змінні Маркуша, перераховані для цієї групи, розуміються як лінкерні групи. Наприклад, якщо для структури потрібна лінкерна група і визначення групи Маркуша для цієї змінної перераховані як «алкіл» або «арил», то слід розуміти, що «алкіл» або «арил» являє собою лінкерну алкіленову групу або ариленову групу, відповідно.

Термін «заміщений» означає, що атом або група атомів формально замінює гідроген в якості «замісника», приєднаного до іншої групи. Термін «заміщений», якщо не вказано інше, стосується будь-якого рівня заміщення, наприклад, моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщення, де таке заміщення допускається. Замісники вибирають незалежно, і заміщення може знаходитися в будь-якому хімічно доступному положенні. Слід розуміти, що заміщення у даного атома обмежено валентністю. Слід розуміти, що заміщення у даного атома призводить до хімічно стабільної молекули. Фраза «необов'язково заміщений» означає незаміщений або заміщений. Термін «заміщений» означає, що атом гідрогену видалений і замінений замісником. Один двовалентний замісник, наприклад оксо, може замінити два атоми гідрогену.

Термін «Cn-m» означає діапазон, який включає в себе кінцеві точки, де n і m є цілими числами і вказують на число атомів вуглецю. Приклади включають C1-4, C1-6 тощо.

55 Термін «алкіл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується насиченої вуглеводневої групи, яка може бути лінійною або розгалуженою. Термін «Cn-m алкіл» стосується алкільної групи, яка має від n до m атомів карбону. Алкільна група формально відповідає алкану з одним C-H-зв'язком, заміненим точкою приєднання алкільної групи до іншої частини сполуки. У деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група містить від 1 до 6 атомів карбону, від 1 до 4 атомів карбону, від 1 до 3 атомів карбону або від 1 до 2 атомів карбону. Приклади алкільних фрагментів включають, але не обмежуються ними, хімічні

групи, як-от метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, як-от 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропіл тощо.

Термін «алкеніл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що відповідає алкільній групі, що має один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Алкенільна група формально відповідає алкену з одним С-Н-зв'язком, заміненним точкою приєднання алкенільної групи до іншої частини сполуки. Термін «C_n-m алкеніл» стосується алкенільної групи, яка має від n до m атомів карбону. У деяких варіантах реалізації винаходу алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів карбону. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл тощо.

Термін «алкініл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що відповідає алкільній групі, що має один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Алкінільна група формально відповідає алкіну з одним С-Н-зв'язком, заміненним точкою приєднання алкільної групи до іншої частини сполуки. Термін «C_n-m алкініл» стосується алкінільної групи, яка має від n до m атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл тощо. У деяких варіантах реалізації алкінільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів карбону.

Термін «алкілен», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується двовалентної алкільної лінкерної групи. Алкіленова група формально відповідає алкану з двома С-Н-зв'язками, заміненними точками приєднання алкіленової групи до іншої частини сполуки. Термін «C_n-m алкілен» стосується алкіленової групи, що має від n до m атомів карбону. Приклади алкіленових груп включають, але не обмежуються ними, етан-1,2-диіл, етан-1,1-диіл, пропан-1,3-диіл, пропан-1,2-диіл, пропан-1,1-диіл, бутан-1,4-диіл, бутан-1,3-диіл, бутан-1,2-диіл, 2-метил-пропан-1,3-диіл тощо.

Термін «алкокси», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -О-алкіл, де алкільна група відповідає визначенням вище. Термін «C_n-m алкокси» стосується алкоксигрупи, алкільна група якої має від n до m атомів карбону. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси і ізопропокси), трет-бутокси тощо. У деяких варіантах реалізації винаходу алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів карбону. Термін «C_n-m діалкокси» стосується лінкерної групи формули -О-(C_n-m алкіл)-О-, алкільна група якої має від n до m атомів карбону. Типові діалкоксигрупи включають -ОСН₂СН₂О- і ОСН₂СН₂СН₂О-. У деяких варіантах реалізації винаходу два зазначених О атоми C_n-m діалкоксигрупи можуть бути приєднані до одного атому В з утворенням 5- або 6-членної гетероциклоалкільної групи.

Термін «аміно» стосується групи формули -NH₂.

Термін «карбоніл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи -C(=O)-, яка також може бути записана як C(O).

Термін «ціано» або «нітрил» стосується групи формули -C≡N, яка також може бути записана як -CN.

Терміни «гало» або «галоген», які використовуються окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосуються фтору, хлору, броду та йоду. У деяких варіантах реалізації винаходу «галоген» стосується атому галогену, вибраному з F, Cl або Br. У деяких варіантах реалізації винаходу галогеногрупи являють собою F.

Термін «галогеналкіл» в контексті цього документа стосується алкільної групи, в якій один або більше атомів гідрогену замінені атомом галогену. Термін «C_n-m галогеналкіл» стосується C_n-m алкільної групи, яка має від n до m атомів карбону та від щонайменше одного до {2(від n до m)+1} атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах реалізації винаходу атомами галогену є атоми фтору. У деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільна група має від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону. Приклади галогеналкільних груп включають CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ тощо. У деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкільна група являє собою фторалкільну групу.

Термін «галогеналкокси», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, належить до групи формули -О-галогеналкіл, де галогеналкільна група відповідає визначенням вище. Термін «C_n-m галогеналкокси» стосується галогеналкоксигрупи, галогеналкільна група якої має від n до m атомів карбону. Приклади галогеналкоксигруп включають трифторметокси тощо. У деяких варіантах реалізації винаходу галогеналкокси група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів карбону.

Термін «оксо» стосується атому кисню в якості двовалентного замісника, що утворює карбонільну групу при приєднанні до карбону або приєднанні до гетероатому з утворенням сульфоксидної або сульфоновної групи або N-оксидної групи. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщені 1 або 2 оксо (= O) замісниками.

Термін «сульфідо» стосується атома сульфуру в якості двовалентного замісника, що утворює тіокарбонільну групу (C=S) при приєднанні до карбону.

Термін «окислений» по відношенню до утворюючого кільця атому N стосується утворюючого кільця N-оксиду.

Термін «окислений» по відношенню до утворюючого кільця атому S стосується утворюючого кільця сульфонілу або утворюючого кільця сульфінілу.

Термін «ароматичний» стосується карбоциклу або гетероциклу, що має одне або кілька поліненасичених кілець, що мають ароматичний характер (тобто, що мають $(4n + 2)$ делокалізованих π (пі) електронів, де n є цілим числом).

Термін «арил», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується ароматичної вуглеводневої групи, яка може бути моноциклічною або поліциклічною (наприклад, що має 2 конденсованих кільця). Термін «C_n-m арил» стосується арильної групи, що має від n до m кільцевих атомів карбону. Арильні групи включають, наприклад, феніл, нафтил тощо. У деяких варіантах реалізації винаходу арильні групи мають від 6 до близько 10 атомів карбону. У деяких варіантах реалізації винаходу арильні групи мають 6 атомів карбону. У деяких варіантах реалізації винаходу арильна група являє собою феніл. У деяких варіантах реалізації винаходу арильна група являє собою нафтил.

Термін «гетероарил» або «гетероароматичний», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується моноциклічного або поліциклічного ароматичного гетероциклу, що має щонайменше один член гетероатомного кільця, вибраний із сульфуру, кисню та нітрогену. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарильне кільце має 1, 2, 3 або 4 гетероатомних члени, незалежно вибраних з нітрогену, сульфуру і кисню. У деяких варіантах реалізації винаходу будь-який утворюючий кільце N в гетероарильній частині може являти собою N-оксид. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил має 5-14 атомів кільця, включаючи атоми карбону, і 1, 2, 3 або 4 гетероатомних члени кільця, незалежно вибраних з нітрогену, сульфуру і кисню. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил має 5-10 атомів кільця, включаючи атоми карбону, і 1, 2, 3 або 4 гетероатомних члени кільця, незалежно вибраних з нітрогену, сульфуру і кисню. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил має 5-6 атомів кільця і 1 або 2 гетероатомних члени кільця, незалежно вибраних з нітрогену, сульфуру і кисню. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарил являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце. В інших варіантах реалізації винаходу гетероарил являє собою восьмичленне, дев'ятичленне або десятичленне конденсоване біциклічне гетероарильне кільце. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, піридиніл (піридил), піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, піроліл, піразоліл, азоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл (в тому числі 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- і 2,6-нафтиридин), індоліл, ізоіндоліл, бензотіофеніл, бензофураніл, бензизоксазоліл, імідазо[1,2-b]тіазоліл, пуриніл тощо. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероарильна група являє собою піридон (наприклад, 2-піридон).

П'ятичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має п'ять кільцевих атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів незалежно вибрані з N, O і S. Типові п'ятичленні кільцеві гетероарили включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1, 2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має шість кільцевих атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів незалежно вибрані з N, O і S. Типовими шестичленними кільцевими гетероарилами є піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, ізоіндоліл і піридазиніл.

Термін «циклоалкіл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичної вуглеводневої кільцевої системи (моноциклічної, біциклічної або поліциклічної), включаючи циклізовані алкільні і алкенільні групи. Термін «C_n-m циклоалкіл» стосується циклоалкілу, який має від n до m атомів карбону в кільці. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) групи і спіроцикли. Циклоалкільні групи можуть мати 3, 4, 5, 6 або 7 утворюючих кільце атомів карбону

(C3-7). У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група має від 3 до 6 членів кільця, від 3 до 5 членів кільця або від 3 до 4 членів кільця. У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група є моноциклічною. У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група являє собою C3-6 моноциклічну циклоалкільну групу. Кільцеві атоми карбону циклоалкільної групи можуть бути необов'язково окиснені з утворенням оксо або сульфідогрупи. Циклоалкільні групи також включають циклоалкідени. У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Також у визначення циклоалкілу включені фрагменти, які мають одне або кілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто що мають спільний зв'язок с) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнільні похідні циклопентану, циклогексану тощо. Циклоалкільна група, яка містить конденсоване ароматичне кільце, може приєднуватися через будь-який атом, який утворює кільце, включно з утворюючим кільце атомом конденсованого ароматичного кільця. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, біцикло[2.1.1]гексаніл тощо. У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Термін «гетероциклоалкіл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичного кільця або кільцевої системи, яка може необов'язково містити одну або декілька алкеніленових груп в якості частини кільцевої структури, яка має щонайменше один гетероатомний член кільця, що незалежно вибраний з нітрогену, сульфору, кисню і фосфору і містить 4-10 кільцевих членів, 4-7 кільцевих членів або 4-6 кільцевих членів. В термін «гетероциклоалкіл» включені моноциклічні 4-, 5-, 6- і 7-членні гетероциклоалкільні групи. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно- або біциклічні (наприклад, що мають два конденсованих або місточкових кільця) або спіроциклічні кільцеві системи. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкільна група являє собою моноциклічну групу, що має 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфору і кисню. Кільцеві атоми карбону і гетероатоми гетероциклоалкільної групи можуть бути необов'язково окиснені з утворенням оксо або сульфідогрупи або іншого окисненого зв'язку (наприклад, C(O), S(O), C(S) або S(O)₂, N-оксид тощо) або атом нітрогену може бути кватернізований. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через кільцеутворюючий атом карбону або кільцеутворюючий гетероатом. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 подвійних зв'язків. Також у визначення гетероциклоалкілу включені фрагменти, які містять одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто які мають спільний зв'язок з) з гетероциклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнільні похідні піперидину, морфоліну, азепіну тощо. Гетероциклоалкільна група, яка містить конденсоване ароматичне кільце, може приєднуватися через будь-який атом, що утворює кільце, включно з утворюючим кільце атомом конденсованого ароматичного кільця. Приклади гетероциклоалкільних груп включають 2,5-діазобіцикло[2.2.1]гептаніл; піролідініл; гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл; 1,6-дигідропіридиніл; морфолініл; азетидиніл; піперазиніл; 4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-іл.

У певних місцях визначення або варіанти здійснення винаходу стосуються конкретних кілець (наприклад, азетидинового кільця, піридинового кільця тощо). Якщо не вказано інше, ці кільця можуть бути приєднані до будь-якого кільцевого елемента за умови, що валентність атома не перевищена. Наприклад, азетидинове кільце може бути приєднане в будь-якому положенні кільця, тоді як азетидин-3-ільне кільце приєднане в 3-положенні.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути асиметричними (наприклад, мати один або більше стереоцентрів). Всі стереоізомери, як-от енантіомери та діастереомери, є включеними, якщо не вказано інше. Сполуки за цим винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми карбону, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Методи про те, як отримувати оптично активні форми з оптично неактивних вихідних матеріалів, відомі в даній області техніки, наприклад, шляхом розподілу рацемічних сумішей або шляхом стереоселективного синтезу. Багато геометричних ізомерів олефінів, C=N подвійних зв'язків тощо також можуть бути присутніми в сполуках, описаних в цьому документі, і всі такі стабільні ізомери передбачені в цьому винаході. Цис і транс геометричні ізомери сполук за цим винаходом описані та можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді розділених ізомерних форм.

Розподіл рацемічних сумішей сполук може бути здійснений за будь-яким з численних методів, відомих в даній області техніки. Один із методів включає фракційну перекристалізацію

з використанням хіральної розділяючої кислоти, яка є оптично активною солеутворюючою органічною кислотою. Придатні розділяючі агенти для методів фракційної кристалізації являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, як-от D і L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або
 5 різні оптично активні камфорсульфонової кислоти, як-от β -камфорсульфонова кислота. Інші розділяючі агенти, придатні для способів фракційної кристалізації, включають в себе стереоізомерно чисті форми α -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцинолу, норефедрину, ефедрину, N-метилефедрину, циклогексилетиламіну, 1,2-діаміноциклогексану тощо.

10 Розподіл рацемічних сумішей також може бути здійснений шляхом елюювання на колонці, заповненій оптично активним розділяючим агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Придатна композиція елюента може бути визначена фахівцем в цій області техніки.

У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за цим винаходом мають (R)-конфігурацію. В інших варіантах реалізації винаходу ці сполуки мають (S)-конфігурацію У сполуках з більш ніж
 15 одним хіральним центром, кожен із хіральних центрів в сполуці незалежно може мати (R) або (S) конфігурацію, якщо не вказано інше.

Сполуки за цим винаходом також можуть мати таутомерні форми. Таутомерні форми виникають в результаті заміни одинарного зв'язку на сусідній подвійний зв'язок разом із супутньою міграцією протону. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які
 20 являють собою ізомерні стани протонування, що мають одну і ту ж емпіричну формулу і сумарний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кетон - енольні пари, пари амід - імідної кислоти, лакто - лактимні пари, енамін - імінові пари та кільцеві форми, де протон може займати два або більше положень гетероциклічної системи, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H- 1,2,4-тріазол, 1H- і 2H- ізоіндол і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть
 25 знаходитися в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі шляхом відповідного заміщення.

Сполуки за цим винаходом також можуть включати всі ізотопи атомів, присутніх в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають ті атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи гідрогену включають тритій і дейтерій. Одна або більше
 30 складових атомів сполук за цим винаходом можуть бути замінені або заміщені ізотопами атомів в природному або неприродному вмісті. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає щонайменше один атом дейтерію. Наприклад, один або декілька атомів гідрогену в сполуці за цим винаходом можуть бути замінені або заміщені дейтерієм. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає два або більше атомів дейтерію. У деяких варіантах
 35 реалізації винаходу сполука містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів дейтерію. Методи синтезу для включення ізотопів в органічні сполуки відомі в даній області техніки (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling
 40 by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Ізотопно-мічені сполуки можуть використовуватися в різних дослідженнях, як-от ЯМР-спектроскопія, експерименти метаболізму та/або аналізи.

Заміщення тяжкими ізотопами, як-от дейтерій, може забезпечувати певні терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищення часу
 45 напіввиведення in vivo або зниження необхідних дозувань, і, отже, можуть бути переважними в певних обставинах. (A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312).

Термін «сполука», як використовується в цьому документі, означає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи зображених структур. Зазначений термін також
 50 призначений для позначення сполук цього винаходу незалежно від способу їх отримання, наприклад, синтетично, за допомогою біологічного процесу (наприклад, метаболізму або ферментативної реакції) або їх комбінації.

Всі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі можуть знаходитися разом з іншими речовинами, як-от вода та розчинники (наприклад, гідрати і сольвати), або можуть бути
 55 виділені. Перебуваючи в твердому стані, сполуки, описані в цьому документі, і їх солі можуть зустрічатися в різних формах і можуть, наприклад, приймати форму сольватів, включаючи гідрати. Зазначені сполуки можуть бути в будь-якій твердій формі, як-от поліморф або сольват, тому, якщо не вказано інше, посилання в описі на сполуки і їх солі слід розуміти як такі, що охоплюють будь-яку тверду форму сполуки.

У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за цим винаходом або їх солі по суті виділені. «По суті виділений» означає, що сполука щонайменше частково або по суті відділена від середовища, в якому вона утворилася або була виявлена. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками за цим винаходом. Суттєве розділення може включати композиції, що містять щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 97 % або щонайменше близько 99 % за масою сполук, описаних в цьому документі, або їх солей.

Фраза «фармацевтично прийнятний», як використовується в цьому документі, призначена для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або дозованих форм, які в рамках раціонального медичного судження придатні для застосування в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, пропорційних розумному співвідношенню користі/ризиків.

Вирази «температура навколишнього середовища» та «кімнатна температура», як використовується в цьому документі, зрозумілі в даній області техніки та в цілому стосуються температури, наприклад температури реакції, яка приблизно дорівнює температурі приміщення, в якому проводять реакцію, наприклад від близько 20 °C до близько 30 °C.

Цей опис також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних в цьому документі. Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується похідних описаних сполук, в яких вихідну сполуку модифікували шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, як-от аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, як-от карбонові кислоти; тощо. Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом включають нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути отримані взаємодією форм цих сполук у вигляді вільної кислоти або основи зі стехіометричною кількістю відповідної основи, або кислоти у воді, або в органічному розчиннику, або в їх суміші; як правило, неводні середовища, як-от етер, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітріл (MeCN), є бажаними. Списки відповідних солей знаходяться в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17e Вид., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), ст. 1418, Berge і ін., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 і в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки, описані в цьому документі, включають N-оксидні форми.

Синтез

Сполуки за цим винаходом, включно з їх солями, можуть бути отримані із застосуванням відомих методів органічного синтезу та можуть бути синтезовані згідно з будь-яким із багатьох можливих шляхів синтезу, як зазначено на Схемах нижче.

Реакції для отримання сполук, описаних в цьому винаході, можуть бути проведені у придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем в області органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути по суті нереакційноздатними по відношенню до вихідних речовин (реагентів), проміжних продуктів або продуктів при температурах, при яких проводяться реакції, наприклад, температурах, які можуть варіюватися від температури заморожування розчинника до температури кипіння розчинника. Ця реакція може бути здійснена в одному розчиннику або в суміші більше ніж одного розчинника. Залежно від конкретної стадії реакції придатні розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути обрані фахівцем в даній області техніки.

Отримання сполук, описаних в даному винаході, може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Фахівець у даній галузі техніки може легко визначити необхідність захисту і зняття захисту, а також вибір відповідних захисних груп. Хімія захисних груп описана, наприклад, у Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; і Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Хід реакцій можна контролювати згідно з будь-яким придатним способом, відомим в даній області техніки. Наприклад, утворення продукту можна контролювати за допомогою спектроскопічних засобів, як-от спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ¹H або ¹³C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ у видимому

діапазоні), мас-спектрометрія або хроматографічні методи, як-от вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

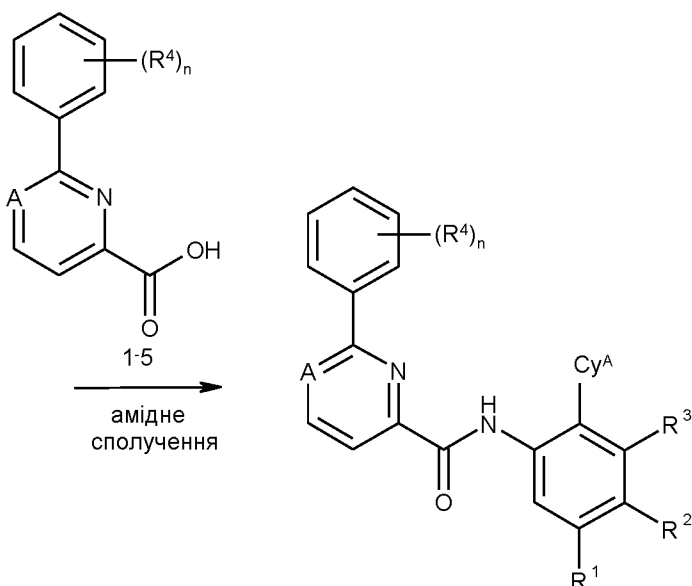
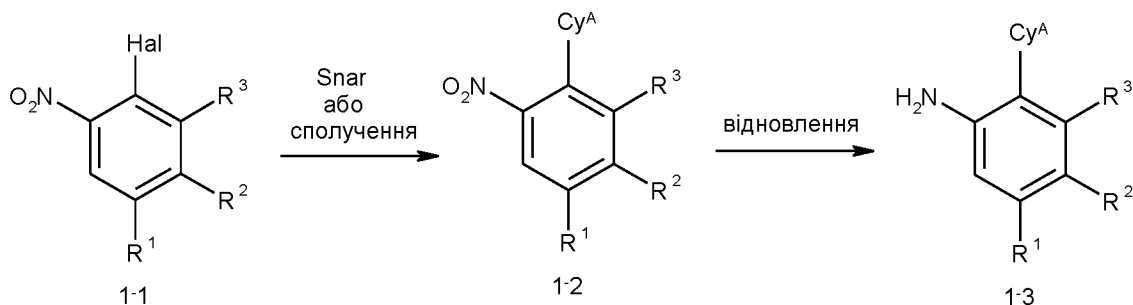
Перелічені нижче схеми забезпечують загальне керівництво для отримання сполук за цим винаходом. Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що методи отримання, зображені на Схемах, можуть бути модифіковані або оптимізовані з використанням загальних знань органічної хімії для отримання різних сполук за цим винаходом.

Сполуки Формули (I) і (I') можна отримати, наприклад, з використанням способу, представленого на схемах нижче.

Сполуки Формули (I) і (I') можна отримати з використанням способу, представленого на Схемі 1. У способі, зображеному на Схемі 1, галогеновий замісник сполук Формули 1-1 може бути використаний для приєднання замісника CyA низкою способів, наприклад, нуклеофільним заміщенням з відповідним аміновим нуклеофілом з відповідною основою (наприклад, триетиламін або ДІПЕА) у відповідному розчиннику (наприклад, ДМФА, ДМСО, діоксан), або відповідною реакцією крос-поєднання, з отриманням сполуки Формули 1-2. Відповідні реакції крос-поєднання включають, але не обмежуються ними, реакцію Бухвальда-Хартвіга (наприклад, в присутності паладійциклічного попереднього каталізатора, як-от RuPhos Pd G2), і реакції крос-поєднання Хеїші або Сузукі (наприклад, в присутності паладійциклічного попереднього каталізатора, як-от Xphos Pd G2). Приклади різних методик крос-поєднання включають Стілліе (ACS Catalysis 2015, 5, 3040-3053), Сузукі (Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695), Соногаширі (Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5084-5121), Хеїші (ACS Catalysis 2016, 6, 1540-1552), амінування Бухвальда-Хартвіга (Chem. Sci. 2011, 2, 27-50), і Cu-каталізоване амінування (Org. React. 2014, 85, 1-688), серед інших.

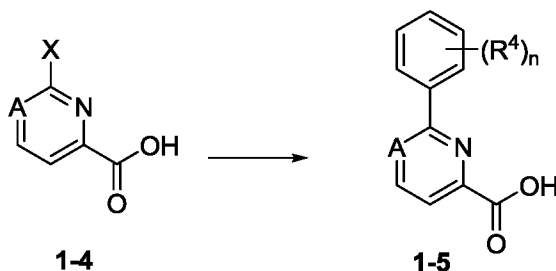
Відновлення нітро-групи відповідним відновлювальним агентом (наприклад, залізо в присутності хлориду амонію або газоподібний водень в присутності каталізатора Pd/C) призводить до сполук Формули 1-3. Утворення амідного зв'язку з кислотами Формули 1-5 (наприклад, з використанням HATU і основи, як-от основа Хюніга) призводить до сполук бажаної формули (I) або (I').

Схема 1



Кислоти Формули 1-5 можуть бути отримані зі сполук Формули 1-4 реакцією крос-поєднання, як-от реакція Сузукі (наприклад, в присутності паладійциклічного попереднього каталізатора, як-от Xrphos Pd G2) або Стілле (наприклад, в присутності паладієвого каталізатора, як-от $(PPh_3)_2PdCl_2$ і основи, як-от триетиламін).

5 Схema 2



Кіназа HPK1

Дослідження встановили, що HPK1 є негативним регулятором активації Т-клітин і В-клітин (Hu, M.C., et al., Genes Dev, 1996. 10(18): p. 2251-64; Kiefer, F., et al., EMBO J, 1996. 15(24): p. 7013-25). Т-клітини HPK1-дефіцитних мишей показали значно збільшену активацію проксимальної передачі сигналів Т-клітинного рецептора (TCR), посилене продукування ІЛ-2 і гіпер-проліферацію *in vitro* при стимуляції анти-CD3 (Shui, J.W., et al., Nat Immunol, 2007. 8(1): p. 84-91). Подібно Т-клітинам, HPK1 нокаутовані В-клітини продукували набагато більш високі рівні ізоформ IgM і IgG після імунізації KLH і показували гіпер-проліферацію потенційно в результаті посиленої передачі сигналів В-клітинного рецептора (BCR). Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287(14): p. 11037-48. Механічно, в процесі передачі сигналів TCR або BCR HPK1 активується шляхом LCK/ZAP70 (Т-клітини) або SYK/LYN (В-клітини) опосередкованого-Tyr379 фосфорилування і його подальшого зв'язування з адаптерним білком SLP-76 (Т-клітини) або BLNK (В-клітини) (Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287(14): p. 11037-48). Активована HPK1 фосфорилує SLP-76 на Ser376 або BLNK на Thr152, що призводить до рекрутування сигнальної молекули 14-3-3 і кінцевої убіквітинування-опосередкованої деградації SLP-76 або BLNK (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399-408; Di Bartolo, V., et al., J Exp Med, 2007. 204(3): p. 681-91). Оскільки SLP-76 і BLNK є ключовими для TCR/BCR-опосередкованої активації передачі сигналів (наприклад, ERK, фосфоліпаза Cγ1, потік кальцію й активація NFAT), HPK1-опосередковане зниження цих адаптерних білків забезпечує механізм негативного зворотного зв'язку для загасання інтенсивності під час активації Т-клітин або В-клітин (Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287(14): p. 11037-48).

Дендритні клітини з кісткового мозку (BDMC) з HPK1 нокаутованих мишей показали більш високу експресію коstimуляторних молекул (наприклад, CD80/CD86) і посилене продукування прозапальних цитокінів (ІЛ-12, TNF-α тощо), і продемонстрували чудову здатність стимулювати проліферацію Т-клітин *in vitro* і *in vivo* в порівнянні з диким типом DC (Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182(10): p. 6187-94). Ці дані свідчать про те, що HPK1 також є важливим негативним регулятором активації дендритних клітин (Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182(10): p. 6187-94). Однак сигнальні механізми, що лежать в основі негативної регуляції активації DC, опосередкованої HPK-1, ще належить з'ясувати.

На відміну від цього, вочевидь, HPK1 є позитивним регулятором пригнічуючих функцій регуляторних Т-клітин (Treg) (Sawasdikosol, S. et al., The journal of immunology, 2012. 188(supplement 1): p. 163). HPK1 дефіцитні миші Foxp3+ Tregs були дефектними в пригніченні TCR-індукованої проліферації ефeкторних Т-клітин і парадоксально отримали можливість продукувати ІЛ-2 після взаємодії з TCR (Sawasdikosol, S. et al., The Journal of Immunology, 2012. 188(supplement 1): p. 163). Ці дані свідчать про те, що HPK1 є важливим регулятором функцій Treg і периферійної аутоотолерантності.

HPK1 був також залучений в інгібування активації Т-клітин CD4⁺, опосередковане PGE2 (Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166(7): p. 4689-96). Дослідження, опубліковані в US 2007/0087988 показали, що активність HPK1 кінази була збільшена при експозиції фізіологічних концентрацій PGE2 в Т-клітинах CD4⁺, і цей ефект був опосередкований PGE2-індукованою активацією PKA. Проліферація HPK1 дефіцитних Т-клітин була стійка до пригнічуючих ефектів PGE2 (див. US 2007/0087988). Таким чином, PGE2-опосередкована активація HPK1 може являти собою новий шлях модуляції імунної відповіді.

Цей винахід стосується способів модулювання (наприклад, інгібування) активності HPK1 приведенням в контакт HPK1 зі сполукою за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною

сіллю. У деяких варіантах реалізації винаходу вказане приведення в контакт може являти собою введення пацієнту сполуки, запропонованої в цьому документі або її фармацевтично прийнятної солі. В окремих випадках реалізації винаходу сполуки за цим винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі корисні для терапевтичного введення для посилення, стимуляції і/або підвищення імунітету при раку. Наприклад, спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з інгібуванням взаємодії НРК1, може включати введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, запропонованої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі. Сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані окремо, в комбінації з іншими агентами або терапіями, або в якості ад'юванта або неоад'юванта для лікування захворювань або розладів, включаючи рак. Для застосувань, описаних в цьому документі, може бути застосована будь-яка зі сполук за цим винаходом, включаючи будь-який з її варіантів реалізації.

Приклади ракових захворювань, які піддаються лікуванню із застосуванням сполук за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну злоякісну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак яєчка, рак матки, карциному маткових труб, карциному ендометрію, рак ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак сечовипускального каналу, рак статевого члена, хронічні або гострі лейкемії, зокрема гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, солідні пухлини дитячого віку, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або сечовипускального каналу, карциному ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, ангіогенез пухлини, пухлину хребта, гліому стовбура головного мозку, аденому гіпофізу, саркому Капоші, епідермоїдний рак, плоскоклітинний рак, Т-клітинну лімфому, рак, викликаний навколишнім середовищем, зокрема рак, викликаний азбестом, і комбінації зазначених видів раку.

У деяких варіантах реалізації винаходу злоякісні пухлини, які піддаються лікуванню сполуками за цим винаходом, включають меланому (наприклад, метастатичну злоякісну меланому), рак нирки (наприклад, світлоклітинний рак нирки), рак передміхурової залози (наприклад, гормонорефрактерну аденокарциному простати), рак молочної залози, потрійний негативний рак молочної залози, рак товстої кишки та рак легені). Крім того, даний опис включає в себе рефрактерні або рецидивуючі злоякісні новоутворення, зростання яких може бути інгібоване із застосуванням сполук за даним описом.

У деяких варіантах реалізації винаходу злоякісні пухлини, які піддаються лікуванню із застосуванням сполук за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, солідні пухлини (наприклад, рак передміхурової залози, рак товстої кишки, рак стравоходу, рак ендометрію, рак яєчників, рак матки, рак нирки, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунку, рак молочної залози, рак легень, рак голови та шиї, рак щитовидної залози, гліобластома, саркома, рак сечового міхура тощо), гематологічні злоякісні пухлини (наприклад, лімфома, лейкоз, як-от гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), DLBCL, мантийноклітинна лімфома, неходжкінська лімфома (у тому числі рецидивуюча або рефрактерна НХЛ і рецидивуюча множинна фолікулярна лімфома), лімфому Ходжкіна або комбінації зазначених видів раку.

У деяких варіантах реалізації винаходу захворювання і показання, які піддаються лікуванню із застосуванням сполук за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, гематологічні злоякісні пухлини, саркоми, злоякісні пухлини легень, злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини сечостатевої системи, злоякісні пухлини печінки, злоякісні пухлини кісток, злоякісні пухлини нервової системи, гінекологічні злоякісні пухлини і злоякісні пухлини шкіри.

Типові гематологічні злоякісні пухлини включають лімфоми і лейкози, як-от гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), дифузна В-крупноклітинна лімфома (DLBCL), мантийноклітинна лімфома, неходжкінська лімфома (включаючи рецидивуючу або рефрактерну НХЛ і рецидивуючу фолікулярну НХЛ), лімфома Ходжкіна, мієлопроліферативні захворювання (наприклад, первинний мієлофіброз (PMF), поліцитемія віра (PV), есенціальний тромбоцитоз (ЕТ)), синдром мієлодисплазії (MDS), Т-клітинна гостра лімфобластна лімфома (Т-ГЛЛ), множинна мієлома, шкірна Т-клітинна

лімфома, макроглобулінемія Вальденстрема, волосатоклітинна лімфома, хронічна мієлоїдна лімфома і лімфома Беркитта.

Типові саркоми включають хондросаркому, саркому Юїнга, остеосаркому, рабдоміосаркому, ангіосаркому, фібросаркому, ліпосаркому, міксому, рабдоміому, рабдосаркому, фіброму, ліпому, гамартому і тератому.

Типові види раку легені включають недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), дрібноклітинний рак легені, бронхогенну карциному (плоскоклітинну, недиференційовану дрібноклітинну, недиференційовану великоклітинну, аденокарциному), альвеолярну (бронхіолярну) карциному, бронхіальну аденому, хондроматозну гамартому і мезотеліому.

Типові види раку шлунково-кишкового тракту, включають злоякісні пухлини стравоходу (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома) і колоректальний рак.

Типові види раку сечостатевого тракту включають злоякісні пухлини нирок (аденокарцинома, пухлина Вільма [нефробластома]), сечового міхура і сечовипускного каналу (плоскоклітинний рак, перехідно-клітинний рак, аденокарцинома), передміхурової залози (аденокарцинома, саркома), і яєчок (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріокарцинома, саркома, карцинома інтерстиціальних клітин, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома).

Типові види раку печінки включають гепатому (гепатоцелюлярна карцинома), холангіокарциному, гепатобластому, ангіосаркому, гепатоцелюлярну аденому і гемангіому.

Типові види раку кісток включають, наприклад, остеогенну саркому (остеосаркома), фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, хондросаркому, саркому Юїнга, злоякісну лімфому (ретиккулярно-клітинна саркома), множинну мієлому, злоякісну гігантклітинну пухлину, хордому, остеохондрому (остеокартилагінові екзостози), доброякісну хондрому, хондробластому, хондроміксифіброму, остеοїдну остеому і гігантклітинну пухлину.

Типові види раку нервової системи включають рак черепа (остеоми, гемангіома, гранульома, ксантоми, деформуючий остит), оболонки головного мозку (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), головного мозку (астроцитом, медуобластома, гліома, епендиміома, гермінома (пінеалома), гліобластома мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шваннома, ретинобластома, вроджені пухлини) і спинного мозку (нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома), а також нейробластома і хвороба Лермітта-Дюкло.

Типові гінекологічні види раку включають злоякісні пухлини матки (рак ендометрію), шийки матки (рак шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчника (рак яєчника (серозна цистаденокарцинома, слизова цистаденокарцинома, некласифікована карцинома), гранульозно-текальні клітинні пухлини, клітинні пухлини Сертолі-Лейдіга, дисгермінома, злоякісна тератома), вульви (плоскоклітинний рак, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (світлоклітинний рак, плоскоклітинний рак, ботріїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома) і маткових труб (карцинома).

Типові види раку шкіри включають меланому, базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак, саркому Капоші, рак шкіри клітин Меркеля, дисплазію родимок, ліпому, ангіому, дерматофіброму і келоїди. У деяких варіантах реалізації винаходу захворювання і показання, які піддаються лікуванню із застосуванням сполук за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, серповидноклітинну хворобу (наприклад, серповидноклітинну анемію), потрійний негативний рак молочної залози (TNBC), мієлодиспластичні синдроми, рак яєчка, рак жовчних проток, рак стравоходу і карциному уротелію.

Типові пухлини голови і шиї включають гліобластому, меланому, рабдосаркому, лімфосаркому, остеосаркому, плоскоклітинні раки, аденокарциноми, раки порожнини рота, рак гортані, рак носоглотки, носові і навколоносові раки, раки щитовидної і паращитовидної залози.

У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітори НРК1 можуть бути застосовані для лікування пухлин, що продукують PGE2 (наприклад пухлини, які надекспресують Cox-2) і/або аденозин (пухлини, які надекспресують CD73 і CD39). Надекспресія Cox-2 була виявлена в низці пухлин, як-от колоректальний рак, рак молочної залози, рак підшлункової залози і рак легень, де він корелює з поганим прогнозом. Надекспресія COX-2 повідомлялася в гематологічних моделях раку, як-от RAJI (лімфома Беркитта) і U937 (гострий лейкоз промиоцитів), а також в бластних клітинах пацієнта. CD73 є активованим в різних карциномах людини, що включають карциноми товстої кишки, легень, підшлункової залози і яєчників.

Важливо відзначити, що більш високі рівні експресії CD73 пов'язані з пухлинною неоваскуляризацією, інвазивністю і метастазуванням, і з більш коротким часом виживання пацієнта при раку молочної залози.

5 Як використовується в цьому документі, термін «приведення в контакт» стосується зведення разом зазначених фрагментів в системі *in vitro* або системі *in vivo* таким чином, що вони знаходяться в достатній фізичній близькості для взаємодії.

Терміни «індивідуум» або «пацієнт», використовувані як взаємозамінні, стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів і найбільш переважно людей.

10 Фраза «терапевтично ефективна кількість» стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного засобу, який викликає біологічну або лікарську відповідь в тканині, системі, тварині, індивідуумі або людині, яка очікується дослідником, ветеринаром, медичним лікарем або іншим лікарем.

15 Термін «лікувати» або «лікування», як використовується в цьому документі, стосується одного або більше з (1) пригнічення захворювання; наприклад, пригнічення захворювання, стану або розладу у індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику зазначеного захворювання, стану або розладу (тобто припиняє подальший розвиток патології і/або симптоматики); і (2) полегшення захворювання; наприклад, полегшення захворювання, стану або розладу у індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто усуває патологію і/або симптоматику), як-от зменшення тяжкості захворювання.

20 У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за цим винаходом придатні для запобігання або зниження ризику розвитку будь-якого із захворювань, згаданих в цьому документі; наприклад, запобігання або зниження ризику розвитку захворювання, стану або розладу у індивідуума, який може бути схильний до захворювання, стану або розладу, але ще не відчуває або не демонструє патологію або симптоматику захворювання.

Комбіновані терапії

I. Терапії імунної контрольної точки

30 У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітори НРК1, запропоновані в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або більше інгібіторами імунної контрольної точки для лікування раку, як описано в цьому документі. Сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані в поєднанні з одним або більше інгібіторами імунної контрольної точки. Типові інгібітори імунної контрольної точки включають інгібітори проти молекул імунної контрольної точки, як-от CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргіназа, CD137 (також відомий як 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 і PD-L2. У деяких варіантах здійснення винаходу молекула імунної контрольної точки являє собою молекулу стимулюючої контрольної точки, вибрану з CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR і CD137. У деяких варіантах здійснення винаходу молекула імунної контрольної точки являє собою молекулу, інгібуючої контрольної точки, вибрану з A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT і VISTA. У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки за цим описом можна використовувати в комбінації з одним або більше агентами, вибраними з інгібіторів KIR, інгібіторів TIGIT, інгібіторів LAIR1, інгібіторів CD160, інгібіторів 2B4 та інгібіторів TGFR-бета.

45 У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки, запропоновані в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або більше агоністами молекул імунної контрольної точки, наприклад, OX40, CD27, GITR і CD137 (також відомий як 4-1BB).

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою антитіло до PD1, антитіло до PD-L1 або антитіло до CTLA-4.

50 У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-1, наприклад, моноклональне антитіло до PD-1. У деяких варіантах здійснення винаходу моноклональне антитіло до PD-1 являє собою ніволумаб, пембролізумаб (також відомий як MK-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), підилізумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 або AMP-224. У деяких варіантах здійснення винаходу моноклональне антитіло до PD-1 являє собою ніволумаб або пембролізумаб. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до PD1 являє собою пембролізумаб. У деяких варіантах здійснення винаходу моноклональне антитіло до PD-1 являє собою MGA012. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до PD1 являє собою SHR-1210. Інші протиракові засоби включають засоби для лікування антитілами, як-от 4-1BB (наприклад, урелумаб, утомілумаб).

60 У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-L1, наприклад, моноклональне антитіло до PD-L1. У деяких варіантах

здійснення винаходу моноклональне антитіло до PD-L1 являє собою BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (також відомий як RG7446) або MSB0010718C. У деяких варіантах здійснення винаходу моноклональне антитіло PD-L1 являє собою MPDL3280A або MEDI4736.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-1 і PD-L1, наприклад, моноклональне антитіло до PD-1/PD-L1. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначене антитіло до PD-1/PD-L1 являє собою MCLA-136.

У деяких варіантах здійснення винаходу зазначений інгібітор являє собою MCLA-145.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор CTLA-4, наприклад, антитіло до CTLA-4. У деяких варіантах здійснення антитіло до CTLA-4 являє собою іпілііумаб, тремелііумаб, AGEN1884 або CP-675206.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор CSF1R, наприклад, антитіло до CSF1R. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до CSF1R являє собою IMC-CS4 або RG7155.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор LAG3, наприклад, антитіло до LAG3. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до LAG3 являє собою BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781 або INCAGN2385.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор TIM3, наприклад, антитіло до TIM3. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до TIM3 являє собою INCAGN2390, MBG453 або TSR-022.

У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор GITR, наприклад, антитіло до GITR. У деяких варіантах реалізації винаходу, антитіло до GITR являє собою TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 або MEDI1873.

У деяких варіантах реалізації винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою агоніст OX40, наприклад агоністичне антитіло до OX40 або злитий білок OX40L. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до OX40 являє собою INCAGN01949, MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 або BMS-986178. У деяких варіантах реалізації винаходу злитий білок OX40L являє собою MEDI6383.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор CD20, наприклад, антитіло до CD20. У деяких варіантах реалізації винаходу антитіло до CD20 являє собою обінутузумаб або ритуксимаб.

Сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані в поєднанні з біспецифічними антитілами. У деяких варіантах реалізації винаходу один з доменів біспецифічних антитіл націлений на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 або рецептор TGF β .

У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані в поєднанні з одним або більше інгібіторами метаболічного ферменту. У деяких варіантах здійснення зазначений інгібітор метаболічного ферменту являє собою інгібітор IDO1, TDO або аргінази. Приклади інгібіторів IDO1 включають епакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 та LY338196. Приклад інгібітора аргінази являє собою CB-1158.

Як описано в цьому документі, додаткові сполуки, інгібітори, агенти тощо можуть бути об'єднані зі сполукою за цим винаходом в одиничній або безперервній лікарській формі, або вони можуть бути введені одночасно або послідовно у вигляді окремих лікарських форм.

II. Види лікування раку

На зростання та виживання ракових клітин можуть впливати численні сигнальні шляхи. Таким чином, корисно комбінувати різні інгібітори ферменту/білка/рецептора, проявляючи різні переваги в мішенях, для яких вони модулюють активність, для лікування таких станів. Приклади агентів, які можуть бути об'єднані зі сполуками за цим описом, включають інгібітори шляху PI3K-Akt-mTOR, інгібітори шляху Raf-MAPK, інгібітори шляху JAK-STAT, інгібітори бета-катенінового шляху, інгібітори шляху notch, інгібітори шляху hedgehog, інгібітори Pim кіназ і інгібітори білків шаперонів і прогресії клітинного циклу. Націлювання на більш ніж один сигнальний шлях (або більш ніж одну біологічну молекулу, що бере участь в цьому сигнальному шляху) може знизити ймовірність лікарської стійкості, що виникає в клітинній популяції, і/або знизити токсичність лікування.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати в поєднанні з одним або декількома іншими інгібіторами ферментів/білків/рецепторів для лікування захворювань, як-от рак. Приклади раку включають солідні пухлини і пухлини кровотворної системи, як-от рак крові. Наприклад, сполуки за цим винаходом можна комбінувати з одним або декількома інгібіторами наступних кіназ для лікування раку: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-кіназа, фосфорилаза кіназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-

R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK і B-Raf. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за цим винаходом можна комбінувати з одним або декількома з таких інгібіторів для лікування раку. Необмежуючі приклади інгібіторів, які можна комбінувати зі сполуками за цим винаходом для лікування раку, включають інгібітор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 або FGFR4, наприклад, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, луситаніб, довітініб, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 і INCB63904), інгібітор JAK (JAK1 і/або JAK2, наприклад, руксолітиніб, барицитиніб або INCB39110), інгібітор IDO (наприклад, епакадостат і NLG919), інгібітор LSD1 (наприклад, GSK2979552, INCB59872 і INCB60003), інгібітор TDO, інгібітор PI3K-delta (наприклад, INCB50797 і INCB50465), інгібітор PI3K-гамма, як-от селективний інгібітор PI3K-гамма, інгібітор CSF1R (наприклад, PLX3397 і LY3022855), TAM-рецептори тирозинкінази (Tyro-3, Axl і Mer), інгібітор ангиогенезу, інгібітор рецептора інтерлейкіну, інгібітори бромодому і екстратермінального (BET) сімейства білків (наприклад, інгібітори бромодому або інгібітори BET, як-от OTX015, CPI-0610, INCB54329 і INCB57643) і антагоніст рецептора аденозину або їх комбінації. Інгібітори HDAC, як-от панобінонстат і вориностат. Інгібітори c-Met, як-от онартумзумаб, тивантиніб і INC-280. Інгібітори BTK, як-от ібрутиніб. Інгібітори mTOR, як-от рапаміцин, сиролімум, темсиролімум і еверолімум. Інгібітори Raf, як-от вемурафеніб і дабрафеніб. Інгібітори MEK, як-от траметиніб, селуметиніб і GDC-0973. Інгібітори Hsp90 (наприклад, танеспіміцин), циклін-залежних кіназ (наприклад, палбоцикліб), PARP (наприклад, олапариб) і Pim кіназ (LGH447, INCB053914 і SGI-1776) також можуть бути об'єднані зі сполуками за цим описом.

Сполуки за цим винаходом можна використовувати в комбінації з одним або більше агентами для лікування захворювань, як-от рак. У деяких варіантах здійснення засіб являє собою алкілюючий засіб, інгібітор протеасоми, кортикостероїд або імуномодулюючий засіб. Приклади алкілюючого агента включають, наприклад, бендамустин, азотисті іприти, похідні етиленіміну, алкілсульфонати, нітрозосечовини і тріазени, урациловий іприт, хлорметин, циклофосфамід (CytoxanTM), іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпоброман, тріетилен-меламін, тріетилентіофосфорамін, бусульфамід, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин і темозоломід. У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор протеасом являє собою карфілзоміб. У деяких варіантах здійснення винаходу кортикостероїд являє собою дексаметазон (DEX). У деяких варіантах здійснення винаходу імуномодулюючий агент являє собою леналідомід (LEN) або помалідомід (POM).

Крім того, сполуки за цим винаходом можна застосовувати в поєднанні з іншими способами лікування раку, наприклад, хіміотерапією, опроміненням, терапією, спрямованою на пухлину, ад'ювантною терапією, імунотерапією або хірургічним втручанням. Приклади імунотерапії включають лікування цитокінами (наприклад, інтерферони, GM-CSF, G-CSF, IL-2), імунотерапію CRS-207, протиракову вакцину, моноклональне антитіло, адаптивне перенесення T-клітин, агоністи Toll-рецепторів, лікування T-клітинами з CAR (химерним антигенним рецептором) в якості бустера для активації T-клітин, онколітичну віротерапію і імуномодулюючі малі молекули, включаючи талідомід або інгібітор JAK1/2 тощо. Сполуки можна вводити в поєднанні з одним або більше протираковими лікарськими засобами, як-от хіміотерапевтичні засоби. Приклади хіміотерапевтичних засобів включають будь-які зі списку, що включає: абарелікс, абіратерон, афатиніб, афліберцепт, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, алопуринол, альтретамін, амсакрин, анастрозол, афідіколон, триоксид миш'яку, аспарагіназа, акситиніб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиніб, бікалутамід, блеоміцин, бортезомбі, бортезоміб, бриваніб, бупарлісіб, бусульфамід внутрішньовенно, бусульфамід або, калустерон, камптозар, капецитабін, карбоплатин, кармустин, цедираніб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризотиніб, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дакомітиніб, дактиноміцин, натрій дальтепарин, дазатиніб, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін, денілейкін дифтітокс, дезоксикоформіцин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубіцин, дролоксафін, дромостанолон пропіонат, екулізумаб, ензалутамід, епідофілотоксин, епірубіцин, епотилони, ерлотиніб, естрамустин, етопозид фосфат, етопозид, екземестан, фентаніл цитрат, філграстим, флоксурідин, флударабін, фторурацил, флутамід, фулвестрант, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб озогаміцин, гозерелін ацетат, гістрелін ацетат, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іделалісіб, іфосфамід, іматиніб мезилат, інтерферон альфа 2a, іринотекан, лапатиніб дитозилат, леналідомід, летрозол, лейковорин, леупролід ацетат, левамизол, ломустин, мехлоретамін, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, мітраміцин, мітоміцин C, мітотан, мітоксантрон, надролон фенпропіонат, навелбен, нецитумумаб, неларабін, нератиніб, нілотиніб, нілутамід, нофетумомаб, осерелін,

оксалиплатин, паклітаксел, памідронат, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, пегфілграстім, динатрій пеметрексед, пентостатин, піларалісіб, піпоброман, плікаміцин, понатиніб, порфімер, преднізон, прокарбазин, хінакрин, ранібізумаб, расбуриказа, регорафеніб, релоксафін, ревлімід, ритуксимаб, руксолітиніб, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сунітиніб малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломід, теніпозид, тестолактон, талідомід, тіогуанін, тіотепа, топотекан, тореміфен, тозитумумаб, трастузумаб, третиноїн, трипторелін, урациловий іприт, валрубіцин, вандетаніб, вінбластин, вінкрисин, віндезин, вінорелбін, вориностат і золедронат.

Інші протиракові засоби включають засоби для лікування антитілами, як-от трастузумаб (Герцептин), антитіла проти костимулюючих молекул, як-от CTLA-4 (наприклад, іпілімумаб або тремелімумаб), 4-1BB, антитіла до PD-1 і PD-L1 або антитіла проти цитокінів (IL-10, TGF- β тощо). Приклади антитіл проти PD-1 і/або PD-L1, які можна комбінувати зі сполуками за цим винаходом для лікування раку або інфекцій, як-от вірусні, бактеріальні, грибові та паразитарні інфекції, включають, але не обмежуються ними, ніволумаб, пембролізумаб, MPDL3280A, MEDI-4736 і SHR-1210.

Інші протиракові агенти включають інгібітори кіназ, асоційованих з порушенням проліферації клітин. Ці кінази включають, але не обмежуються ними Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, кінази ефрінових рецепторів, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk і SGK.

Інші протиракові агенти також включають ті, які блокують міграцію імунних клітин, як-от антагоністи рецепторів хемокінів, що включають CCR2 і CCR4.

Сполуки за цим винаходом можна додатково застосовувати в поєднанні з одним або більше протизапальними агентами, стероїдами, імунодепресантами або терапевтичними антитілами. Зазначені стероїди включають, але не обмежуються ними, 17 альфа-етинілестрадіол, діетилстильбестрол, тестостерон, преднізон, флуоксиместерон, метилпреднізолон, метилтестостерон, преднізолон, тріамцінолон, хлортріанізен, гідроксипрогестерон, аміноглутетимід і медроксипрогестерон ацетат.

Сполуки за цим описом можуть бути застосовані в поєднанні з лонафарнібом (SCH6636), типіфарнібом (R115777), L778123, BMS 214662, тезацитабіном (MDL 101 731), Sml1, тріаніном, дидоксом, тримідоксом і амідоксом.

Сполуки Формули (I), (I'), або будь-якої з формул, описаних в цьому документі, або їх солі можуть бути об'єднані з іншим імуногенним агентом, як-от ракові клітини, очищені пухлинні антигени (включаючи рекомбінантні білки, пептиди і молекули вуглеводів), клітини і клітини, трансфіковані генами, що кодуєть імуностимулюючі цитокіни. Необмежуючі приклади протипухлинних вакцин, які можна використовувати, включають пептиди антигенів меланоми, як-от пептиди gp100, антигени MAGE, Trp-2, MART1 та/або тирозинкінази, або пухлинні клітини, трансфіковані для експресії цитокіну GM-CSF.

Сполуки формули (I), (I') або будь-якої з формул, описаних в цьому документі, сполука за будь-яким з пунктів формули винаходу та описана в цьому документі, або їх солі можуть застосовуватися в поєднанні з протоколом вакцинації для лікування раку. У деяких варіантах реалізації винаходу пухлинні клітини трансдуковані для експресії ГМКСФ (GM-CSF). У деяких варіантах здійснення винаходу протипухлинні вакцини містять білки вірусів, залучених у ракові захворювання людини, як-от віруси папіломи людини (ВПЛ), віруси гепатиту (HBV і HCV) і вірус герпеса саркоми Капоші (KHSV). У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки за цим винаходом можна використовувати в комбінації з пухлиноспецифічним антигеном, як-от білки теплового шоку, виділені з самої пухлинної тканини. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки Формули (I), (I') або будь-якої з формул, описаних в цьому документі, сполуку за будь-яким з пунктів формули винаходу і описану в цьому документі, або їх солі можна поєднувати з імунізацією дендритними клітинами для активації сильнодіючих протипухлинних відповідей.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з біспецифічними макроциклічними пептидами, які направляють клітини-ефектори, що експресують альфа-рецептор Fe або гамма-рецептор Fe, на пухлинні клітини. Сполуки за цим винаходом також можна комбінувати з макроциклічними пептидами, які активують імунну реакцію господаря.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з трансплантатом кісткового мозку для лікування різних пухлин гематопоетичного походження.

Придатні противірусні агенти, які розглядаються для застосування в комбінації зі сполуками за цим описом, можуть включати нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI - nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), інгібітори протеази та інші противірусні препарати.

Типові придатні NRTI включають зидовудин (AZT); диданозин (ddI); зальцитабін (ddC); ставудин (d4T); ламівудин (3TC); абакавір (1592U89); адефовір дипівоксил [біс(POM)-PMEA]; лобукавір (BMS-180194); BCH-10652; емітрицитабін [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (також відомий як бета-L-D4C і відомий як бета-L-2', 3'-дikleокси-5-фтор-цитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-діаміно-пурин діоксолан); і лоденозин (FddA). Типові придатні NNRTI включають невірапін (BI-RG-587); делавірадин (BHAP, U-90152); ефавіренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(етокси-метил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-(2,4(1H,3H)-піримідиндіон) та (+)-каланолід A (NSC-675451) і B. Типові придатні інгібітори протеази включають саквінавір (Ro 31--8959); ритонавір (ABT-538); індинавір (MK-639); нелфнавір (AG-1343); ампренавір (141W94); ласинавір (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 і AG-1 549. Інші противірусні агенти включають гідроксисечовину, рибавірин, ІЛ-2, ІЛ-12, пентафузид і Yissum Project No.11607.

Коли пацієнтові вводять більше одного фармацевтичного засобу, їх можна вводити одночасно, окремо, послідовно або в комбінації (наприклад, для більш ніж двох агентів).

У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані в поєднанні з INCB086550.

Композиція, лікарські форми та введення

При використанні в якості фармацевтичних засобів сполуки за винаходом можна вводити у формі фармацевтичних композицій. Таким чином, цей опис стосується композиції, яка містить сполуку Формули (I), (I'), або будь-якої з формул, описаних в цьому документі, сполуку з будь-якого з пунктів формули винаходу і описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль або будь-який з її варіантів реалізації і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину. Ці композиції можуть бути отримані способом, добре відомим в області фармацевтики, і можуть бути введені різними шляхами, залежно від того, чи вказано місцеве або системне лікування, і від області, що підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи трансдермальне, епідермальне, офтальмологічне та на слизові оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну та ректальну доставку), легенеvim (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошоків або аерозолів, зокрема за допомогою небулайзера; інтратрахеально або інтраназально), перорально або парентерально. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове введення або ін'єкцію або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або внутрішньошлуночкове введення. Парентеральне введення може бути в формі одноразової болюсної дози або може бути, наприклад, за допомогою безперервного перфузійного насоса. Фармацевтичні композиції для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошоків. Звичайні фармацевтичні носії, водні, порошоків або масляні основи, загусники тощо можуть бути необхідними або бажаними.

Цей винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжними речовинами. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена композиція підходить для місцевого застосування. При приготуванні композицій згідно з даним винаходом активний інгредієнт зазвичай змішують з допоміжною речовиною, розводять допоміжною речовиною або заключають у носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли допоміжна речовина слугує розчинником, вона може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як несуче середовище, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути в формі таблеток, пігулок, порошоків, пастилок, саше, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % за масою активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій або стерильних упакованих порошоків.

При приготуванні композиції активна сполука може бути розмолота для забезпечення відповідного розміру частинок перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука практично нерозчинна, її можна подрібнювати до розміру частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука є по суті водорозчинною, розмір частинок можна регулювати шляхом подрібнення, щоб забезпечити по суті рівномірний розподіл в складі, наприклад, близько 40 меш.

Сполуки за цим винаходом можуть бути подрібнені з використанням відомих процедур подрібнення, як-от мокре подрібнення, для отримання розміру частинок, що підходить для утворення таблеток і для інших типів композицій. Тонко розмелені (наночастинки) препарати

сполук за цим винаходом можуть бути отримані способами, відомими в цій області техніки, див., наприклад, WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних допоміжних речовин включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сиропи і метилцелюлозу. Зазначені композиції можуть додатково включати агенти, як-от тальк, стеарат магнію та мінеральні масла; змочуючі агенти; емульгуючі та суспендуєчі агенти; консерванти, як-от метил- та пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі та ароматизатори. Композиції за цим винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити швидке, пролонговане або відстрочене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові з використанням процедур, відомих в даній області техніки.

У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена фармацевтична композиція містить силіційовану мікрокристалічну целюлозу (SMCC) і щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах реалізації винаходу силіційована мікрокристалічна целюлоза містить близько 98 % мікрокристалічної целюлози і близько 2 % діоксиду кремнію за масою.

У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена композиція являє собою композицію з уповільненим вивільненням, що містить, щонайменше, одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена композиція містить, щонайменше, одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і, щонайменше, один компонент, вибраний з мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози, гідроксипропілметилцелюлози і поліетиленоксиду. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена композиція містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і гідроксипропілметилцелюлозу. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена композиція містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і поліетиленоксид. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначена композиція додатково містить стеарат магнію або діоксид кремнію. У деяких варіантах реалізації винаходу мікрокристалічна целюлоза являє собою Avicel PH102™. У деяких варіантах реалізації винаходу моногідрат лактози являє собою Fast-flo 316™. У деяких варіантах реалізації винаходу гідроксипропілметилцелюлоза являє собою гідроксипропілметилцелюлозу 2208 K4M (наприклад, Methocel K4 M Premier™) та/або гідроксипропілметилцелюлозу 2208 K100LV (наприклад, Methocel K00LV™). У деяких варіантах реалізації винаходу поліетиленоксид являє собою поліетиленоксид WSR 1105 (наприклад, Polyox WSR 1105™).

У деяких варіантах реалізації винаходу для отримання композиції застосовують спосіб мокрої грануляції. У деяких варіантах реалізації винаходу для отримання композиції застосовують спосіб сухої грануляції.

Композиції можуть бути складені у вигляді одиничної лікарської форми, причому кожна доза містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 г), частіше від близько 100 мг до близько 500 мг, активного інгредієнта. У деяких варіантах реалізації винаходу кожна доза містить близько 10 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах реалізації винаходу кожна доза містить близько 50 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах реалізації винаходу кожна доза містить близько 25 мг активного інгредієнта. Термін «одинична лікарська форма» стосується фізично дискретних одиниць, придатних в якості одиничних доз для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з відповідною фармацевтичною допоміжною речовиною.

Компоненти, що застосовуються для складання фармацевтичних композицій, мають високу ступінь чистоти і по суті не містять потенційно шкідливих домішок (наприклад, щонайменше, Національного Харчового ступеня чистоти, як правило, щонайменше, аналітичного ступеня чистоти, а правильніше, щонайменше, фармацевтичного ступеня чистоти). Зокрема, для споживання людиною зазначену композицію переважно виготовляють або складають відповідно до стандартів Належної Виробничої Практики, як визначено у відповідних нормативних актах Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США. Наприклад, придатні препарати можуть бути стерильними і/або по суті ізотонічними і/або такими, що повністю відповідають усім правилам Належної Виробничої Практики Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США.

Активна сполука може бути ефективною в широкому діапазоні доз та її, як правило, вводять у терапевтично ефективній кількості. Однак слід розуміти, що кількість сполуки, що фактично вводиться, як правило, визначає лікар, на підставі відповідних обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, вибраний шлях введення, фактичну введену сполуку, вік, вагу і реакцію окремого пацієнта, серйозність симптомів пацієнта тощо.

Терапевтична доза сполуки за цим винаходом може варіюватися залежно, наприклад, від конкретного застосування, для якого проводять лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта та від призначення лікаря. Пропорція або концентрація сполуки за цим винаходом у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від низки факторів, що включають дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) та шлях введення. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть бути представлені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від близько 0,1 до близько 10 % мас./об. зазначеної сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз складають від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг маси тіла на добу. У деяких варіантах реалізації винаходу діапазон доз складає від близько 0,01 мкг/кг до близько 100 мкг/кг маси тіла на добу. Дозування, ймовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або розпаду, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, композиція допоміжної речовини і спосіб введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих доза-відповідь, отриманих в лабораторних або модельних випробуваннях на тваринних системах.

Для приготування твердих композицій, як-от таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичною допоміжною речовиною з утворенням твердої попередньої композиції для рецептури, яка містить гомогенну суміш сполуки за цим винаходом. Коли ці попередні композиції для рецептури називаються гомогенними, активний інгредієнт, як правило, рівномірно розподілений по всій композиції, так що композицію можна легко розділити на однаково ефективні стандартні лікарські форми, як-от таблетки, пігулки і капсули. Потім цю тверду попередню рецептуру розділяють на одиничні лікарські форми описаного вище типу, що містять, наприклад, від близько 0,1 до близько 1000 мг активного інгредієнта за цим винаходом.

Таблетки або пілюлі за цим винаходом можуть бути покриті оболонкою або іншим чином змішані для отримання лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішню дозу і зовнішній дозувальний компонент, причому останній знаходиться у формі оболонки над першою. Два компоненти можуть бути розділені ентросолюбильним шаром, який служить для протидії розпаду в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту без змін проходити в дванадцятипалу кишку або затримувати вивільнення. Для таких ентросолюбильних шарів або покриттів можуть бути використані різні матеріали, в тому числі низка полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можуть бути включені солі та композиції за цим винаходом для перорального або ін'єкційного введення, включають водні розчини, придатні ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими оліями, як-от бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири та аналогічні фармацевтичні засоби.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх суміші, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити відповідні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, як описано вище. У деяких варіантах реалізації винаходу зазначені композиції вводяться пероральним або назальним дихальним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можна наносити шляхом розпилення з використанням інертних газів. Розпорошені розчини можна вдихати безпосередньо з розпилювального пристрою, або розпилювальний пристрій можна прикріпити до лицьової маски, покриття або переривчастого дихального апарата з позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можна вводити перорально або назально з пристроїв, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

Композиції для місцевого застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. У деяких варіантах здійснення винаходу мазі можуть містити воду та один або більшу кількість гідрофобних носіїв, вибраних з, наприклад, рідкого парафіну, поліоксіетиленалкілового етеру, пропіленгліколю, білого вазеліну тощо. Композиції-носії кремів можуть бути на основі води в поєднанні з гліцерином і одним або більше іншими компонентами, наприклад, гліцеринмоностеаратом, ПЕГ-гліцеринмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути складені із застосуванням ізопропілового спирту і води, відповідним чином в комбінації з іншими компонентами, як-от, наприклад, гліцерин, гідроксіетилцелюлоза тощо. У деяких

варіантах здійснення винаходу композиції для місцевого застосування містять щонайменше близько 0,1, щонайменше близько 0,25, щонайменше близько 0,5, щонайменше близько 1, щонайменше близько 2 або щонайменше близько 5 % мас. сполуки за цим винаходом. Композиції для місцевого застосування можуть бути відповідним чином упаковані в тубики, наприклад, місткістю 100 г, які необов'язково пов'язані з інструкціями з лікування вибраного показання, наприклад псоріазу або іншого стану шкіри.

Кількість сполуки або композиції, які вводяться пацієнтові, варіюватиметься залежно від того, що вводять, цілі введення, як наприклад профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення тощо. Для терапевтичних цілей зазначені композиції можна вводити пацієнту, який вже страждає на захворювання, в кількості, достатній для лікування або щонайменше часткового послаблення симптомів захворювання або його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від стану, який лікують, а також від висновку лікуючого лікаря залежно від факторів, як-от тяжкість захворювання, вік, вага і загальний стан пацієнта, тощо.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть перебувати у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними методами стерилізації або можуть бути стерильно відфільтровані. Водні розчини можуть бути упаковані для застосування як є або ліофілізовані, причому ліофілізований препарат об'єднують зі стерильним водним носієм перед введенням. рН складових препаратів, як правило, становить від 3 до 11, переважніше, від 5 до 9 і найбільш переважно від 7 до 8. Слід розуміти, що використання певних вищезазначених допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів призведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполуки за цим винаходом може варіюватися залежно, наприклад, від конкретного застосування, для якого проводять лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта та від призначення лікаря. Пропорція або концентрація сполуки за цим винаходом у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від низки факторів, що включають дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) та шлях введення. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть бути представлені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від близько 0,1 до близько 10 % мас./об. зазначеної сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз складають від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг маси тіла на добу. У деяких варіантах реалізації винаходу діапазон доз складає від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг маси тіла на добу. Дозування, ймовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, композиція допоміжної речовини і спосіб введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих доза-відповідь, отриманих з тест-систем *in vitro* або на моделях тварин.

Мічені сполуки і Методи Аналізу

Інший аспект цього винаходу стосується мічених сполук за цим описом (радіоактивно мічених, флуоресцентно мічених тощо), які можуть бути придатними не тільки в методах візуалізації, але і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації та кількісного визначення білка НРК1 в зразках тканини, включно з тканиною людини, і для ідентифікації лігандів НРК1 шляхом інгібування зв'язування міченої сполуки. Заміна одного або більше атомів сполук за цим винаходом також може бути корисною в отриманні диференційованих ADME (Адсорбція, Розподіл, Метаболізм і Екскреція). Відповідно, цей винахід включає аналізи зв'язування НРК1, які містять такі мічені або заміщені сполуки.

Цей опис додатково включає ізотопно-мічені сполуки за цим описом. «Ізотопно-мічена» або «радіоактивно-мічена» сполука являє собою сполуку за цим описом, де один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінну від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі (тобто природного). Придатні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки за цим описом, включають, але не обмежуються ними, ²H (також позначається як D - дейтерій), ³H (також позначається як T - тритій), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I і ¹³¹I. Наприклад, один або більше атомів водню в сполуці за цим винаходом можуть бути замінені атомами дейтерію (наприклад, один або більше атомів водню C1-6 алкільної групи Формули (I) або (I') можуть бути необов'язково замінені атомами дейтерію, наприклад -CD₃ заміщає -CH₃). У деяких варіантах реалізації винаходу алкільні групи в Формулі (I) або (I') можуть бути пердейтровані.

Одна або кілька складових атомів сполук, запропонованих в цьому документі, можуть бути замінені або заміщені ізотопами атомів в природному або неприродному вмісті. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає щонайменше один атом дейтерію. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає два або більше атомів дейтерію. У деяких

варіантах реалізації винаходу зазначена сполука включає 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 або 1-6 атомів дейтерію. У деяких варіантах реалізації винаходу всі атоми гідрогену в сполуці можуть бути замінені або заміщені атомами дейтерію.

Методи синтезу для включення ізоотопів в органічні сполуки відомі в даній області техніки (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Ізотопно-мічені сполуки можуть використовуватися в різних дослідженнях, як-от ЯМР-спектроскопія, експерименти метаболізму та/або аналізи.

Заміщення тяжкими ізоотопами, як-от дейтерій, може забезпечувати певні терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищення часу напіввиведення *in vivo* або зниження необхідних дозувань, і, отже, можуть бути переважними в певних обставинах. (див., наприклад A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). Зокрема, заміна в одному або декількох метаболічних сайтах може привнести одну або більше терапевтичних переваг.

Радіонуклід, який включений в ці радіоактивно-мічені сполуки, буде залежати від конкретного застосування цієї радіоактивно-міченої сполуки. Наприклад, для аналізу мічення і конкуренції аденозинового рецептора *in vitro* сполуки, які містять ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I чи ³⁵S, можуть бути придатними. Для застосування в радіовізуалізації ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br або ⁷⁷Br можуть бути придатними.

Зрозуміло, що «радіоактивно-мічена» або «мічена сполука» являє собою сполуку, яка містить щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення винаходу радіонуклід вибраний з групи, що складається з ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S і ⁸²Br.

Цей опис може додатково включати синтетичні методи введення радіоізоотопів в сполуки за цим описом. Синтетичні способи включення радіоізоотопів в органічні сполуки добре відомі в цій області техніки, і середній фахівець у даній галузі легко зрозуміє способи, застосовні для сполук за цим описом.

Мічену сполуку за цим винаходом можна застосовувати в скринінг-аналізі для ідентифікації та/або оцінки сполук. Наприклад, нову синтезовану або ідентифіковану сполуку (тобто тестовану сполуку), яка є міченою, можна оцінити по її здатності зв'язувати білок НРК1 шляхом моніторингу зміни її концентрації при контакті з НРК1 за допомогою відстеження мітки. Наприклад, тестовану сполуку (мічену) можна оцінити по її здатності зменшувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язується з білком НРК1 (тобто стандартної сполуки). Відповідно, здатність тестованої сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з білком НРК1 безпосередньо корелює з її афінністю зв'язування. І навпаки, в деяких інших скринінгових аналізах стандартна сполука мічена, а тестовані сполуки не мічені. Відповідно, концентрацію міченої стандартної сполуки відстежують, щоб оцінити конкуренцію між стандартною сполукою і тестованою сполукою, і таким чином встановлюють відносну афінність зв'язування тестованої сполуки.

Набори

Цей опис також включає фармацевтичні набори, придатні, наприклад, для лікування або профілактики захворювань або розладів, пов'язаних з активністю НРК1, як-от рак або інфекції, які включають один або декілька контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (I') або будь-якого з її варіантів реалізації. Такі набори можуть додатково включати в себе один або більше різних компонентів звичайних фармацевтичних наборів, як-от, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери тощо, як буде очевидно спеціалістам в цій області техніки. Інструкції, або у вигляді вкладишів, або етикеток із зазначенням кількості компонентів, які вводяться, керівництва із введення та/або керівництва зі змішування компонентів, також можуть бути включені до набору.

Цей винахід буде більш детально описаний за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади запропоновані для пояснювальних цілей і не направлені на обмеження цього винаходу будь-яким чином. Спеціалісти в цій області техніки легко розпізнають ряд некритичних параметрів, які можна змінити або модифікувати з отриманням практично ідентичних результатів. Було виявлено, що сполуки Прикладів інгібують активність НРК1 згідно, щонайменше, одного аналізу, описаного в цьому документі.

ПРИКЛАДИ

Експериментальні методики для сполук за цим винаходом представлені нижче. Очищення препаративною РХ-МС деяких отриманих сполук була проведена на системах фракціонування

Waters, спрямованих на отримання маси. Базова настройка обладнання, протоколи і програмне забезпечення управління для роботи цих систем були детально описані в літературі. Див., наприклад, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); і "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Виділені сполуки, як правило, піддавали аналітичній рідинній хроматографії мас-спектрометрії (PX-MS) для перевірки чистоти.

Виділені сполуки, як правило, піддавали аналітичній рідинній хроматографії з мас-спектрометрією (PX-MS) для перевірки чистоти в таких умовах: Прилад; Agilent 1100 series, LC/MSD, Колонка: Waters Sunfire™ C18 розмір частинок 5 мкм, колонка 2,1 x 5,0 мм, Буфери: рухома фаза А: 0,025 % ТФА у воді та рухома фаза В: ацетонітрил; градієнт від 2 % до 80 % В протягом 3 хвилин зі швидкістю потоку 2,0 мл/хв.

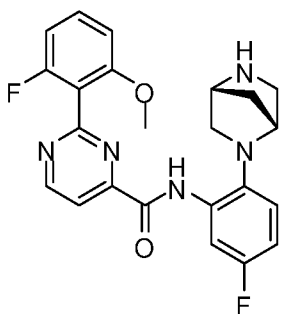
Деякі з отриманих сполук також були виділені препаративною обернено-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ОФ-ВЕРХ) з детектором МС або флеш-хроматографією (силікагель), як зазначено в Прикладах. Типові умови колонки препаративної обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (ОФ-ВЕРХ) являють собою наступні:

очищення при pH = 2: Waters Sunfire™ C18 розмір частинок 5 мкм, колонка 19×100 мм, елювання рухомою фазою А: 0,1 % ТФА (трифтороцтова кислота) у воді і рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку 30 мл/хв, градієнт розділення був оптимізований для кожної сполуки з використанням протоколу Compound Specific Method Optimization як описано в літературі [див. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Як правило, швидкість потоку, застосовуваного з колонкою 30×100 мм, становила 60 мл/хв.

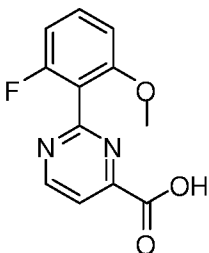
очищення при pH = 10: Waters XBridge C18 розмір частинок 5 мкм, колонка 19×100 мм, елювання рухомою фазою А: 0,15 % NH₄OH у воді і рухома фаза В: ацетонітрил; швидкість потоку 30 мл/хв, градієнт розділення був оптимізований для кожної сполуки з використанням протоколу Compound Specific Method Optimization як описано в літературі [див. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Як правило, швидкість потоку, застосовуваного з колонкою 30×100 мм, становила 60 мл/хв.»

Наведені нижче скорочення можуть використовуватися в цьому документі: AcOH (оцтова кислота); Ac₂O (оцтовий ангідрид); водн. (водний); атм. (атмосфера (атмосфери)); Вос (трет-бутоксикарбоніл); BOP ((бензотріазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат); уш (уширений); Cbz (карбоксибензил); розрах. (розрахований); д (дублет); дд (дублет дублетів); DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен); DXM (дихлорметан); DIAD (N,N'-диізопропіл азидодикарбоксилат); ДІПЕА (N,N-диізопропілетиламін); ДІПЕА (N,N-диізопропілетиламін); DIBAL (диізобутилалюміній гідрид); ДМФА (N,N-диметилформамід); Et (етил); EtOAc (етилацетат); FCC (колонкова флеш-хроматографія); г (грам(грами)); г (година(години)); HATU (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотріазол-1-іл)уроній гексафторфосфат); HCl (хлористоводнева кислота); ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія); Гц (герц); J (константа зв'язування); PX-MS (рідинна хроматографія - мас-спектрометрія); LDA (диізопропіламід літію); м (мультиплет); М (молярність); mCPBA (3-хлорпероксибензойна кислота); МС (мас-спектрометрія); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); MeOH (метанол); мг (міліграм(міліграми)); хв. (хвилина(хвилини)); мл (мілілітр(мілілітри)); ммоль (мілімоль(мілімолі)); Н (нормальність); нМ (наномолярність); НМП (N-метилпіролідінон); ЯМР (спектроскопія ядерного магнітного резонансу); OTf (трифторметансульфонат); Ph (феніл); pM (пікомолярність); ОФ-ВЕРХ (обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія); к.т. (кімнатна температура), с (синглет); т (триплет або третинний); TBS (трет-бутилдиметилсиліл); трет (третинний); тт (триплет триплетів); ТФА (трифтороцтова кислота); ТГФ (тетрагідрофуран); мкг (мікрограм(мікрограми)); мкл (микролітр(микролітри)); мкМ (мікромолярність); мас. % (відсотків за масою). Сольовий розчин являє собою насичений водний розчин хлориду натрію. In vacuo являє собою під вакуумом.

Приклад 1. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонова кислота



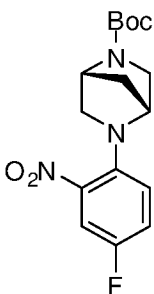
5

Суміш 2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (9,0 г, 56,8 ммоль), (2-фтор-6-метоксифеніл)боронової кислоти (11,58 г, 68,1 ммоль), XPhosPd G2 (1,340 г, 1,703 ммоль) і трьохосновного фосфату калію, (24,10 г, 114 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (100 мл) і водою (20,00 мл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, і потім нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли водою і розбавляли етилацетатом. Водну фазу відокремлювали і підкислювали 1 Н НСІ. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою. Після сушіння на повітрі її використовували на стадії 4 без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₂H₁₀FN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 249,2; знайдено 249,2.

10

15

Стадія 2 (1R,4R)-трет-Бутил 5-(4-фтор-2-нітрофеніл)-2,5-дізабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



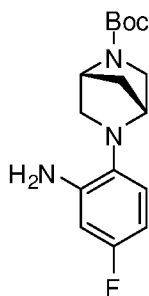
20

25

Розчин 1,4-дифтор-2-нітробензолу (257 мг, 1,6 ммоль) і трет-бутил (1R,4R)-2,5-дізабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (320 мг, 1,6 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) обробляли триетиламіном (338 мкл, 2,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали сольовим розчином. Відокремлену органічну фазу сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₂H₁₃FN₃O₄ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 282,1; знайдено 282,1.

Стадія 3 (1R,4R)-трет-Бутил 5-(2-аміно-4-фторфеніл)-2,5-дізабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

30

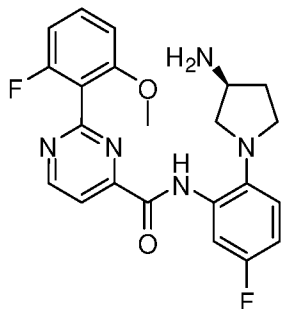


Суміш трет-бутил (1R,4R)-5-(4-фтор-2-нітрофеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (545 мг, 1,6 ммоль), заліза (451 мг, 8,1 ммоль) і хлориду амонію (518 мг, 9,7 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли дихлорметаном. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинники упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₆H₂₃FN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 308,2; знайдено: 308,2.

Стадія 4 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

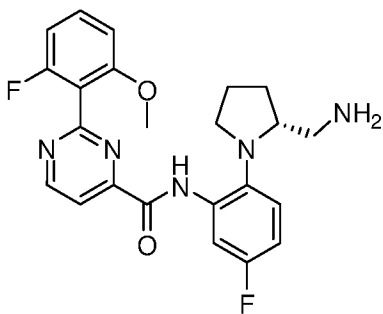
НАТУ (178 мг, 0,468 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (1R,4R)-5-(2-аміно-4-фторфеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (96 мг, 0,312 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (зі Стадії 1; 78 мг, 0,312 ммоль) і ДІПЕА (109 мкл, 0,625 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім обробляли водою. Осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Твердий залишок потім повторно розчиняли в ТФА і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім суміш розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з виділенням зазначеної сполуки у вигляді солі ТФА. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₂F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 438,2; знайдено: 438,2.

Приклад 2. (S)-N-(2-(3-амінопіролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



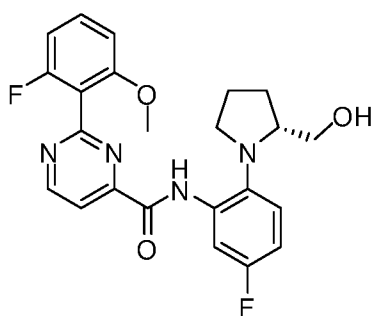
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (S)-піролідин-3-аміну замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₂H₂₂F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 426,2; знайдено: 426,3.

Приклад 3. (R)-N-(2-(2-(амінометил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (R)-трет-бутил піролідін-2-ілметилкарбамату замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 440,2; знайдено: 440,1.

Приклад 4. (R)-N-(5-фтор-2-(2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

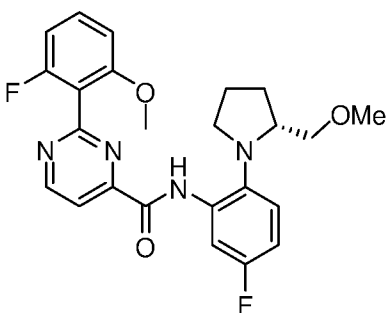


10

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (R)-піролідін-2-ілметанолу замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₃F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 441,2; знайдено: 441,1.

15

Приклад 5. (R)-N-(5-фтор-2-(2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

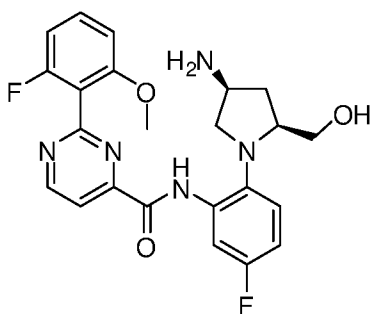


20

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (R)-2-(метоксиметил)піролідину замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₄H₂₅F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 455,2; знайдено: 455,3.

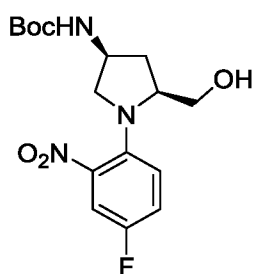
25

Приклад 6. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



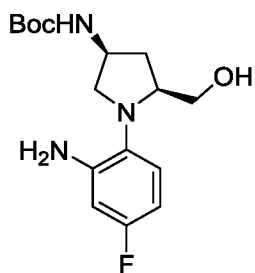
Вільну основу і сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, (і детально описаних нижче) з використанням трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)-піролідин-3-іл)карбамату замість трет-бутил ((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу.

Стадія 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(4-фтор-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат



Розчин 1,4-дифтор-2-нітробензолу (68,2 мкл, 0,629 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (136 мг, 0,629 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) обробляли триетиламіном (131 мкл, 0,943 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₂H₁₅FN₃O₅ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 300,1; знайдено 300,1.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат



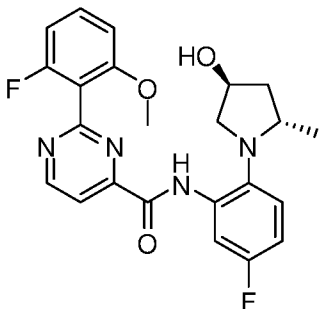
Суміш трет-бутил ((3S,5S)-1-(4-фтор-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (100 мг, 0,281 ммоль), заліза (79 мг, 1,407 ммоль) і хлориду амонію (90 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинники упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₆H₂₅FN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 326,2; знайдено: 326,2.

Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

НАТУ (175 мг, 0,461 ммоль) додавали до розчину трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (100 мг, 0,307 ммоль), 2-(2-фтор-6-

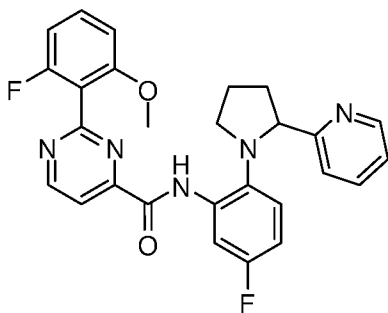
метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (продукт з Прикладу 1, Стадія 1, 76 мг, 0,307 ммоль) і ДІПЕА (107 мкл, 0,615 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Тверду речовину розчиняли в ТФА і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчин потім розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС. РХ-МС розраховано для $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; знайдено: 456,3. Препаративна РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 60 мл/хв). Вільна основа: ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 – 9,18 (м, 1H), 8,25 – 8,19 (м, 1H), 8,18 – 8,14 (м, 1H), 7,60 – 7,49 (к, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 – 7,43 (м, 1H), 7,08 – 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 – 6,94 (м, 2H), 3,78 – 3,71 (с, 3H), 3,38 – 3,30 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,30 – 3,23 (м, 1H), 3,23 – 3,17 (м, 1H), 3,17 – 3,10 (дд, J = 11,1, 6,1 Гц, 1H), 2,95 – 2,88 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,88 – 2,80 (м, 1H), 2,35 – 2,25 (д, J = 14,1, 8,0 Гц, 1H), 1,25 – 1,12 (м, 1H) м.д. Препаративна РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) сіль ТФА: ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 – 10,58 (с, 1H), 9,32 – 9,20 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,24 – 8,08 (м, 2H), 7,93 – 7,77 (уш, J = 5,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,53 (т, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,53 – 7,46 (дд, J = 8,8, 5,7 Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 7,02 – 6,93 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,73 (с, 3H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,59 – 3,51 (м, 1H), 3,30 – 3,15 (м, 4H), 2,44 – 2,35 (ддд, J = 13,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,81 – 1,71 (д, J = 13,5, 4,3 Гц, 1H) м.д.

Приклад 7. N-(5-фтор-2-((2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



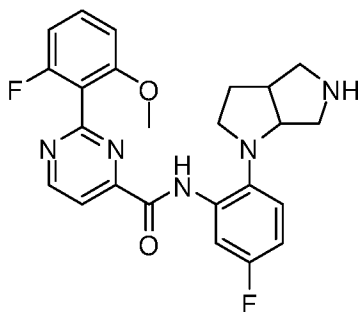
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (3S,5S)-5-метилпіролідин-3-олу замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{23}H_{23}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 441,2; знайдено: 441,3.

Приклад 8. N-(5-фтор-2-(2-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



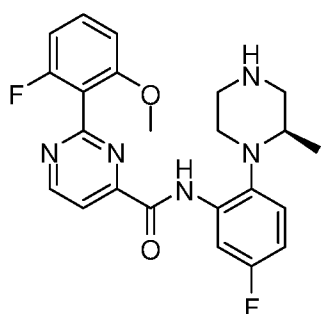
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням 2-(піролідин-2-іл)піридину замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{27}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 488,2; знайдено: 488,1.

Приклад 9. N-(5-фтор-2-(гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



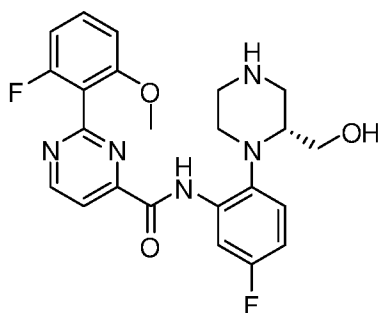
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням трет-бутил гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5(1H)-карбоксилату замість трет-бутил (1*R*,4*R*)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₄H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 452,2; знайдено: 452,2.

Приклад 10. (R)-N-(5-фтор-2-(2-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



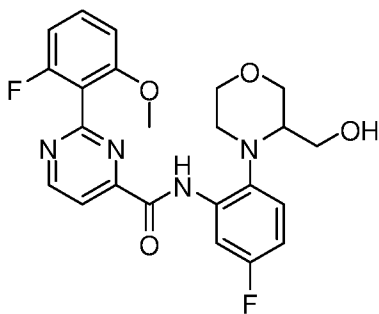
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (R)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилату замість трет-бутил (1*R*,4*R*)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 440,2; знайдено: 440,2.

Приклад 11. (R)-N-(5-фтор-2-(2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



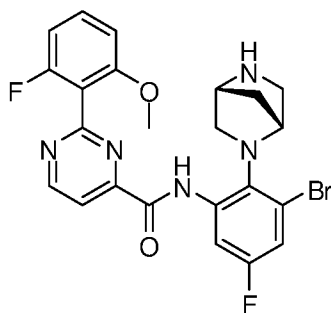
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (R)-трет-бутил 3-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату замість трет-бутил (1*R*,4*R*)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; знайдено: 456,2.

Приклад 12. N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням морфолін-3-ілметанолу замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₃F₂N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 457,2; знайдено: 457,2.

Приклад 13. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-3-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

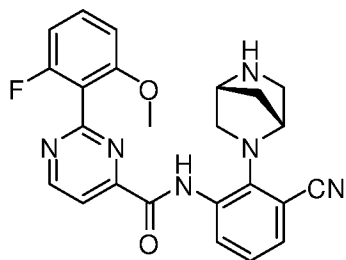


10

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням 1-бром-2,5-дифтор-3-нітробензолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₁BrF₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 516,1; знайдено: 516,1.

15

Приклад 14. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-3-ціанофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

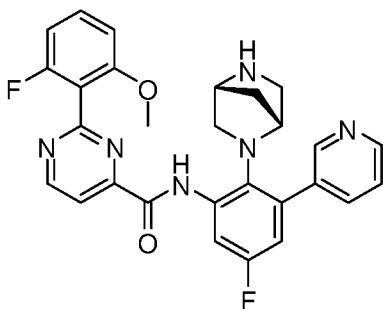


20

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням 2-фтор-3-нітробензонітрилу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₄H₂₂FN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 445,2; знайдено: 445,2.

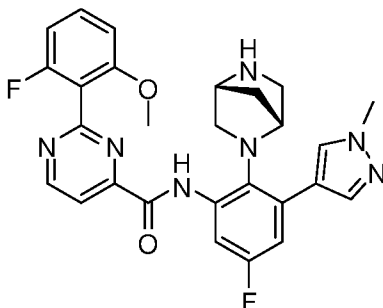
25

Приклад 15. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-3-(піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



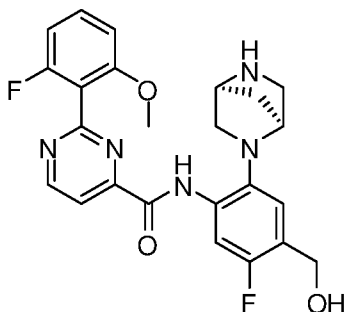
Суміш трет-бутил (1R,4R)-5-(2-бром-4-фтор-6-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (з Прикладу 13; 10 мг, 0,016 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (4 мг, 0,032 ммоль), XPhosPd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, і суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинники упарювали під вакуумом. Залишок об'єднували з ТФА (1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для C₂₈H₂₅F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 515,2; знайдено: 515,3.

Приклад 16. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 15, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість піридин-3-ілборонової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₇H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 518,2; знайдено: 518,3.

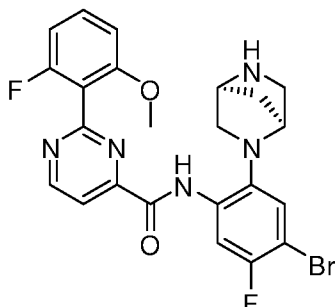
Приклад 17. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (2,5-дифтор-4-нітрофеніл)метанолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу і трет-бутил (1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₄H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 468,2; знайдено: 468,2. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,81 – 10,70 (с, 1H), 9,33 – 9,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,19 – 8,12 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,12 – 8,04 (д, J = 11,4

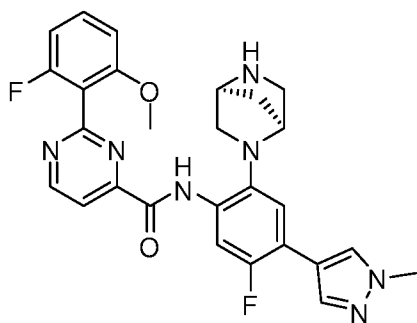
Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (к, J = 7,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 – 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,05 – 6,95 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,28 – 5,16 (с, 1H), 4,57 – 4,42 (с, 2H), 3,82 – 3,71 (с, 3H), 3,70 – 3,60 (с, 1H), 3,54 – 3,46 (с, 1H), 3,26 – 3,17 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,12 – 3,04 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 2,92 – 2,86 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,67 – 2,59 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 1,65 – 1,59 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,54 – 1,38 (д, J = 9,1 Гц, 1H) м.д.

Приклад 18. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



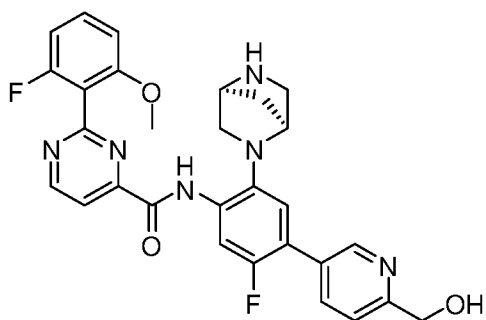
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу і трет-бутил (1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату замість трет-бутил (1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₁BrF₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 516,1; знайдено: 516,1.

Приклад 19. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



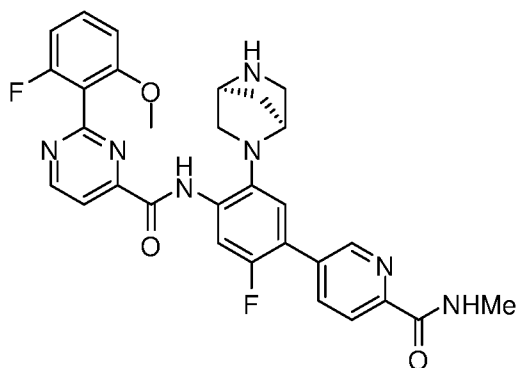
Суміш трет-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (з Прикладу 18; 10 мг, 0,016 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (6,8 мг, 0,032 ммоль), XPhosPd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали під вакуумом і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для C₂₇H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 518,2; знайдено: 518,3. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 9,30 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,94 (уш, 2H), 8,20 – 8,15 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 – 7,53 (м, 2H), 7,09 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,51 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,42 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,34 – 3,20 (м, 1H), 3,03 (с, 1H), 1,91 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 1,77 (д, J = 10,7 Гц, 1H) м.д.

Приклад 20. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 19, з використанням (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метанолу замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 545,2; знайдено: 545,3.

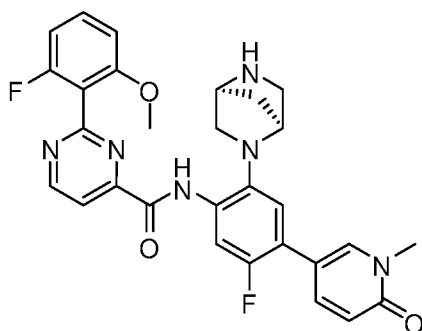
Приклад 21. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



10

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 19, з використанням N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід у замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₃₀H₂₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 572,2; знайдено: 572,3.

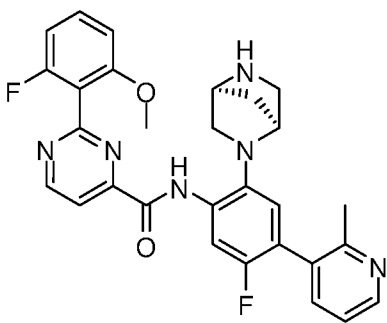
Приклад 22. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



20

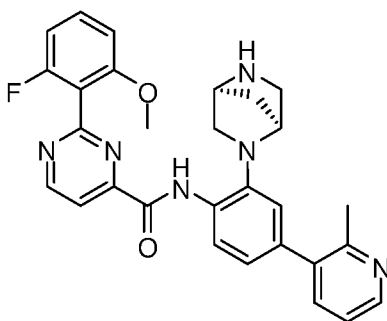
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 19, з використанням 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2(1H)-ону замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 545,2; знайдено: 545,3.

Приклад 23. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

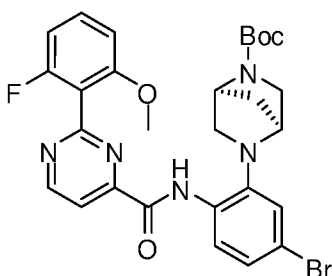


Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 19, з використанням 2-метилпіридин-3-ілборонової кислоти замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₇F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 529,2; знайдено: 529,3.

Приклад 24. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1 (1S,4S)-трет-Бутил 5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



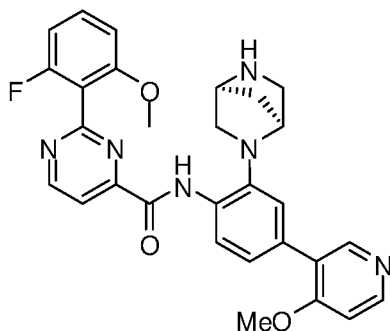
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 18, з використанням 4-бром-2-фтор-1-нітробензолу замість 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₀BrFN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 598,2; знайдено: 598,2.

Стадія 2 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

Суміш трет-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (10 мг, 0,017 ммоль), (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти (4,6 мг, 0,033 ммоль), XPhosPd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали під вакуумом і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 511,2; знайдено: 511,2. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 – 10,46 (с, 1H), 9,33 – 9,18 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 9,06 – 8,91 (с, 1H), 8,80 – 8,74 (с, 1H), 8,67 – 8,63 (дд, J = 5,2, 1,8 Гц, 1H), 8,20 – 8,14 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,14 – 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 – 7,98 (д, J =

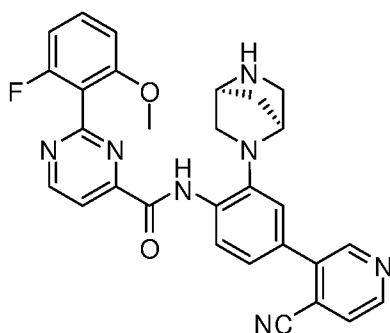
8,1 Гц, 1H), 7,70 – 7,61 (м, 1H), 7,61 – 7,55 (т, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,31 – 7,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,06 – 6,96 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,39 – 4,30 (с, 1H), 4,28 – 4,17 (с, 1H), 3,84 – 3,71 (с, 3H), 3,62 – 3,52 (м, 1H), 3,39 – 3,34 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,34 – 3,28 (м, 1H), 3,15 – 3,04 (м, 1H), 2,63 – 2,58 (с, 3H), 1,97 – 1,90 (дд, J = 10,8, 2,5 Гц, 1H), 1,84 – 1,67 (м, 1H).

Приклад 25. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-метоксипіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



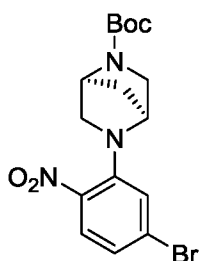
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 24, з використанням 4-метоксипіридин-3-ілборонової кислоти замість (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₈FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 527,2; знайдено: 527,2.

Приклад 26. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 24 (і детально описаних нижче), з використанням 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізонікотинонітрилу замість (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу.

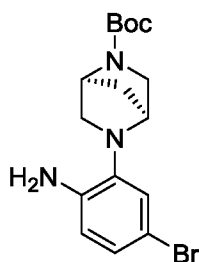
Стадія 1. трет-Бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-нітрофеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



До розчину 4-бром-2-фтор-1-нітробензолу (500 мг, 2,3 ммоль) і трет-бутил (1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (451 мг, 2,3 ммоль) в ДМСО (8 мл) додавали тріетиламін (475 мкл, 3,41 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Його використовували на наступній стадії

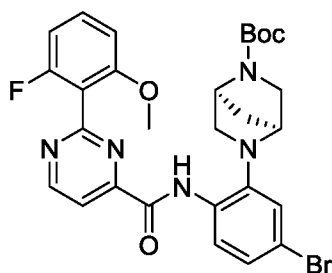
без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{16}H_{21}BrN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 398,1/400,1; знайдено 398,1/400,1.

Стадія 2. трет-Бутил (1S,4S)-5-(2-аміно-5-бромфеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



Суміш трет-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-нітрофеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (914 мг, 2,295 ммоль), заліза (684 мг, 12,25 ммоль) і хлориду амонію (786 мг, 14,70 ммоль) в ТГФ (5 мл), воді (5 мл) і метанолі (5 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури її фільтрували через пробку целіту і розбавляли ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинники упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{16}H_{23}BrN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 368,1/370,1; знайдено: 368,1/370,1.

Стадія 3. трет-Бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



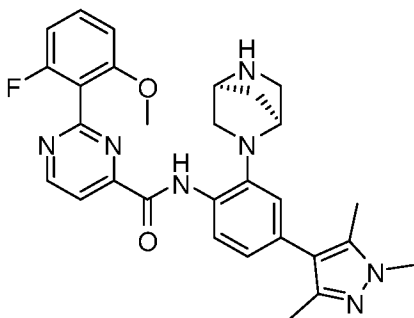
Розчин трет-бутил (1S,4S)-5-(2-аміно-5-бромфеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (845 мг, 2,294 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (продукт з Прикладу 1, Стадія 1, 570 мг, 2,3 ммоль) і ДІПЕА (800 мкл, 4,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) обробляли НАТУ (1,3 г, 3,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 598,2/600,2; знайдено: 598,2/600,2.

Стадія 4 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

Суміш трет-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (10 мг, 0,017 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізонікотинітрилу (9,8 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 ммоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і воді (0,1 мл) дегазували вакуумуванням і повторним заповненням азотом. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури і розчинники упарювали під вакуумом. До залишку додавали ТФА (1 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH_3CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для $C_{29}H_{25}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 522,2; знайдено: 522,3. ^1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,60 – 10,51 (с, 1H), 9,33 – 9,22 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 9,08 – 9,00 (м, 1H), 9,01 – 8,95 (с, 1H), 8,88 – 8,80 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,81 – 8,70 (м, 1H), 8,21 – 8,15 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,15 – 8,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,06 – 8,00 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,60 – 7,53 (к, J = 7,9 Гц, 1H), 7,53 – 7,49 (с, 1H), 7,40 – 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 – 7,07 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,05 – 6,95 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,42 – 4,35 (с, 1H), 4,32 –

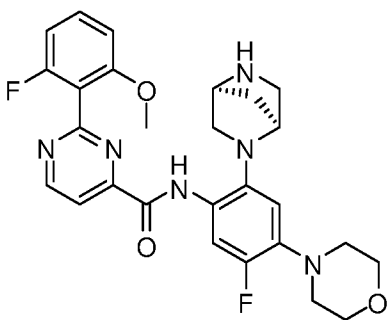
4,24 (с, 1H), 3,84 – 3,76 (с, 3H), 3,67 – 3,58 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,46 – 3,35 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 3,15 – 3,04 (дд, J = 11,6, 8,2 Гц, 1H), 1,99 – 1,92 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 1,89 – 1,75 (д, J = 10,7 Гц, 1H).

Приклад 27. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



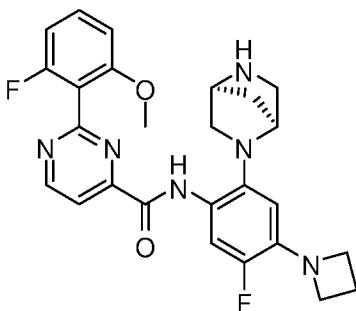
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 24, з використанням 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу замість (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₃₁FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 528,2; знайдено: 528,2.

Приклад 28. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-морфолінофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



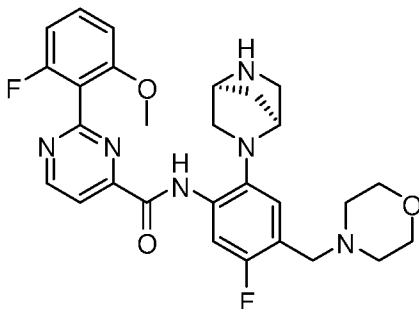
Суміш трет-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (з Прикладу 18; 10 мг, 0,016 ммоль), морфоліну (1,4 мг, 0,016 ммоль), RuPhosPd G2 (1,2 мг, 1,6 мкмоль) і карбонату цезію (10,6 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом і перемішували при 100 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали під вакуумом і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для C₂₇H₂₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 523,2; знайдено: 523,2.

Приклад 29. N-(4-(азетидин-1-іл)-2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

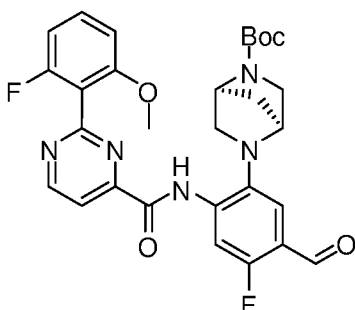


Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних в Прикладі 28, з використанням азетидину замість морфоліну в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₆H₂₇F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 493,2; знайдено: 493,2.

Приклад 30. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(морфолінометил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1 (1S,4S)-трет-Бутил 5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-формілфеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

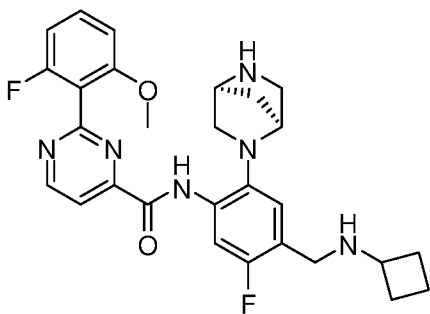


Періодат Десса-Мартіна (269 мг, 0,634 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (1S,4S)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(гідроксиметил)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (Приклад 17, 300 мг, 0,529 ммоль) і піридину (51,0 мкл, 0,63 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинник упарювали під вакуумом і неочищений продукт очищали за допомогою BiotagelSolera™. РХ-МС розраховано для C₂₉H₃₀F₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 566,2; знайдено 566,3.

Стадія 2 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(морфолінометил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

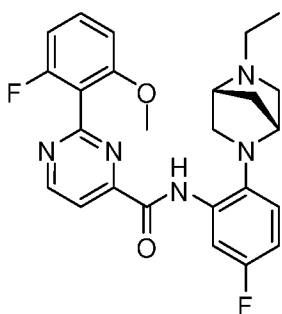
Тріацетоксиборгідрид натрію (7,5 мг, 0,035 ммоль) додавали до розчину морфоліну (1,5 мг, 0,018 ммоль), оцтової кислоти (2 мкл, 0,035 ммоль) і трет-бутил (1S,4S)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-формілфеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (10 мг, 0,018 ммоль) в дихлоретані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім обробляли водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений залишок розчиняли в ТФА (1 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 537,2; знайдено: 537,3.

Приклад 31. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-((циклобутиламіно)метил)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



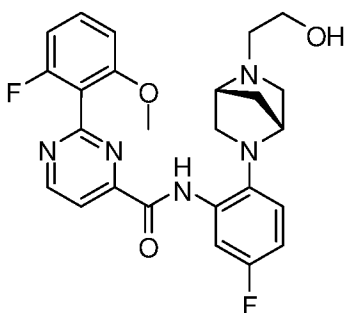
Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних в Прикладі 30, з використанням циклобутанаміну замість морфоліну в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{28}H_{31}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 521,2; знайдено: 521,2.

Приклад 32. N-(2-((1R,4R)-5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Тріацетоксиборгідрид натрію (10 мг, 0,046 ммоль) додавали до розчину ацетальдегіду (1 мг, 0,023 ммоль), оцтової кислоти (2 мкл, 0,035 ммоль) і N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (з Прикладу 1; 10 мг, 0,023 ммоль) в дихлоретані (1 мл). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 2 годин, її розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для $C_{25}H_{26}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 466,2; знайдено: 466,3.

Приклад 33. N-(5-фтор-2-((1R,4R)-5-(2-гідроксіетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

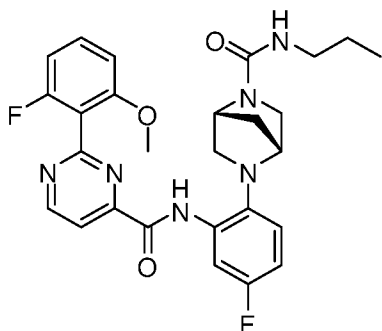


Тріацетоксиборгідрид натрію (10 мг, 0,046 ммоль) додавали до розчину 2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)ацетальдегіду (3,98 мг, 0,023 ммоль), оцтової кислоти (2 мкл, 0,035 ммоль) і N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (з Прикладу 1; 10 мг, 0,023 ммоль) в дихлоретані (1 мл). Після того як реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчинник упарювали під вакуумом і до залишку додавали 4 М розчин НСІ в діоксані (1 мл). Після додаткового перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв)

з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 482,2; знайдено: 482,2.

Приклад 34. (1R,4R)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-N-пропіл-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід

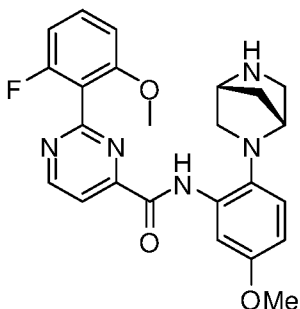
5



Трифосген (4,1 мг, 0,014 ммоль) додавали до розчину N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (з Прикладу 1, 6 мг, 0,014 ммоль) і тріетиламіну (4 мкл, 0,027 ммоль) в ТГФ (1 мл). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хвилин додавали пропан-1-амін (1,2 мг, 0,021 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв) з отриманням солі ТФА зазначеної сполуки. РХ-МС розраховано для $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 523,2; знайдено: 523,3.

15

Приклад 35. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-метоксифеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

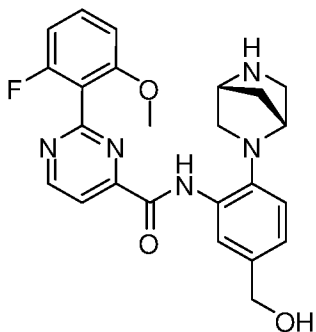


20

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням 1-фтор-4-метокси-2-нітробензолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 450,2; знайдено: 450,3.

25

Приклад 36. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-(гідроксиметил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



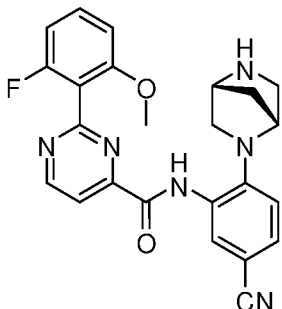
30

Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (4-фтор-3-нітрофеніл)метанолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості

вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 450,2; знайдено: 450,3.

Приклад 37. N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-ціанофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримидин-4-карбоксамід

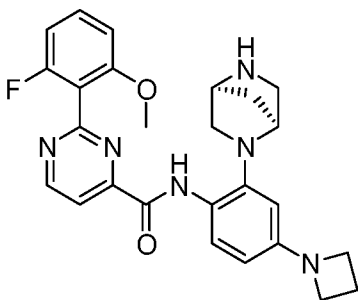
5



Сіль ТФА цієї сполуки отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням 4-фтор-3-нітробензонітрилу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 445,2; знайдено: 445,1.

10

Приклад 38. N-(4-(азетидин-1-іл)-2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримидин-4-карбоксамід



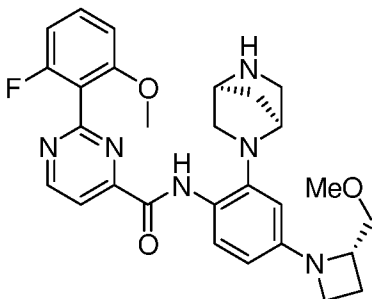
15

Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладах 28 і 29, з використанням N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-бромфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримидин-4-карбоксаміду замість N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримидин-4-карбоксаміду в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 475,2; знайдено: 475,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 – 10,04 (с, 1H), 9,27 – 9,16 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,15 – 8,04 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,83 – 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (тд, J = 8,4, 6,6 Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 – 6,96 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,07 – 5,95 (м, 2H), 3,89 – 3,83 (с, 1H), 3,81 – 3,72 (м, 7H), 3,49 – 3,44 (с, 1H), 3,38 – 3,25 (м, 1H), 3,00 – 2,89 (м, 2H), 2,71 – 2,63 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 2,34 – 2,23 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,64 – 1,57 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 1,52 – 1,38 (д, J = 9,0 Гц, 1H) м.д.

20

25

Приклад 39. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримидин-4-карбоксамід

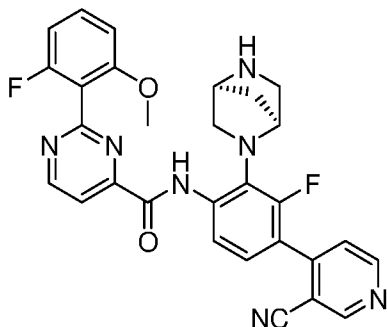


30

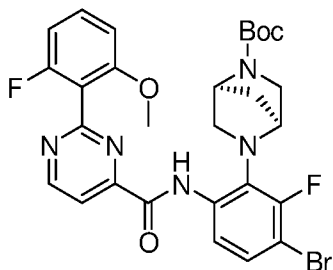
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 38, з використанням (S)-2-(метоксиметил)азетидину замість азетидину в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{28}H_{32}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 519,2; знайдено: 519,3. ¹H ЯМР (500 МГц,

ДМСО-d₆) δ 10,18 – 9,96 (с, 1H), 9,28 – 9,11 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,15 – 8,01 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,37 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 – 6,91 (м, 1H), 6,41 – 6,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,19 – 6,04 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 4,14 – 4,05 (дд, J = 7,6, 3,6 Гц, 1H), 3,87 – 3,79 (м, 3H), 3,79 – 3,74 (с, 3H), 3,67 – 3,58 (дд, J = 10,3, 6,7 Гц, 1H), 3,58 – 3,46 (м, 3H), 3,40 – 3,27 (м, 4H), 3,04 – 2,90 (м, 2H), 2,74 – 2,60 (дд, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (дк, J = 10,8, 8,3 Гц, 1H), 1,68 – 1,57 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 1,56 – 1,47 (м, 1H) м.д.

Приклад 40. N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)-3-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1 (1S,4S)-трет-Бутил 5-(3-бром-2-фтор-6-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

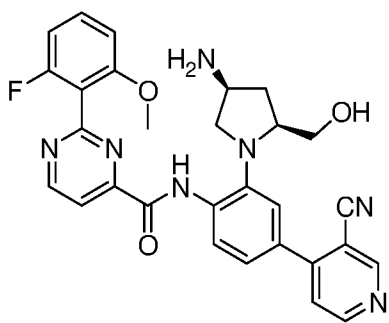


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 18, з використанням 1-бром-2,3-дифтор-4-нітробензолу замість 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₂₉BrF₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 616,1; знайдено: 616,1.

Стадія 2 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)-3-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

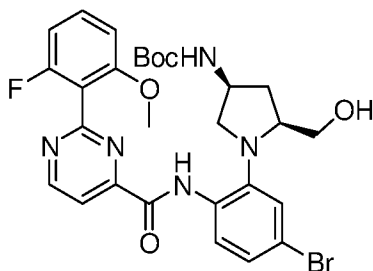
Суміш трет-бутил (1S,4S)-5-(3-бром-2-фтор-6-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (10 мг, 0,016 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинітрилу (10 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну суміш дегазували під вакуумом, знову заповнювали азотом і потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₄F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 540,2; знайдено: 540,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,94 – 10,84 (с, 1H), 9,37 – 9,27 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 9,20 – 9,11 (с, 1H), 9,07 – 8,99 (уш, 1H), 8,98 – 8,94 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,81 – 8,72 (уш, 1H), 8,44 – 8,37 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,27 – 8,16 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,75 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (тд, J = 8,5, 6,9 Гц, 1H), 7,56 – 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,05 – 6,97 (м, 1H), 4,46 – 4,34 (м, 1H), 4,15 – 4,08 (с, 1H), 3,82 – 3,74 (с, 3H), 3,62 – 3,54 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,49 – 3,41 (м, 1H), 3,41 – 3,33 (н, 1H), 3,17 – 3,07 (м, 1H), 1,95 – 1,88 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 1,68 – 1,58 (м, 1H) м.д.

Приклад 41. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ілкарбамат

5

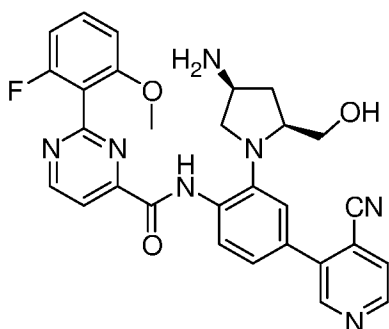


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладах 22 і 1, з використанням трет-бутил (3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ілкарбамату замість (1S,4S)-трет-бутил 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 616,2; знайдено: 616,2.

Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

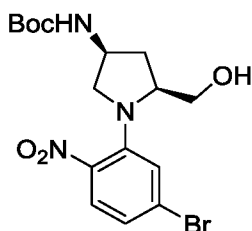
Суміш трет-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (10 мг, 0,016 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинонітрилу (9,8 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну суміш дегазували під вакуумом, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 540,2; знайдено: 540,1. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 – 10,61 (с, 1H), 9,32 – 9,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 9,14 – 9,04 (с, 1H), 8,94 – 8,86 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,35 – 8,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,22 – 8,13 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,85 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 7,81 – 7,75 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,73 – 7,68 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 – 7,53 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,04 – 6,96 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,89 – 3,81 (м, 1H), 3,79 – 3,76 (с, 3H), 3,76 – 3,68 (м, 1H), 3,44 – 3,29 (м, 3H), 3,27 – 3,22 (дд, J = 11,1, 2,6 Гц, 1H), 2,43 – 2,33 (м, 1H), 1,90 – 1,80 (м, 1H) м.д.

Приклад 42. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



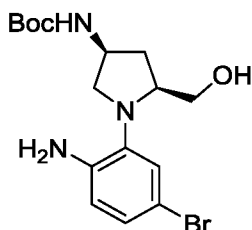
Цю сполуку (вільну основу і сіль ТФА) отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41 (і детально описаних нижче), з використанням 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізонікотинонітрилу замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинонітрилу в якості вихідного матеріалу.

Стадія 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамат



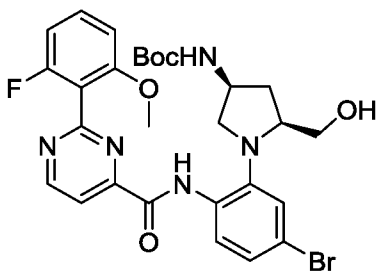
Розчин 4-бром-2-фтор-1-нітробензолу (532 мг, 2,42 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (523 мг, 2,42 ммоль) в ДМСО (8 мл) обробляли тріетиламіном (506 мкл, 3,63 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Його використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: m/z = 360,0/362,0; знайдено 360,0/362,0.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-бромфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамат



Суміш трет-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (1 г, 2,45 ммоль), заліза (684 мг, 12,25 ммоль) і хлориду амонію (786 мг, 14,70 ммоль) в ТГФ (5 мл), воді (5 мл) і метанолі (5 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури її фільтрували через пробку целіту і розбавляли ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинники упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 386,1/388,1; знайдено: 386,1/388,1.

Стадія 3. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамат

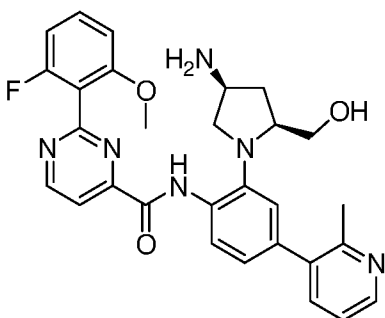


НАТУ (1196 мг, 3,15 ммоль) додавали до розчину трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-
 5 метоксифеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (810 мг, 2,097 ммоль), 2-(2-фтор-6-
 метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (продукт з Прикладу 1, Стадія 1, 520 мг, 2,097
 ммоль) і ДІПЕА (732 мкл, 4,19 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакційну суміш перемішували при
 кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додавали воду і осаджений продукт збирали
 фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Цю тверду речовину використовували на
 наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺:
 10 m/z = 616,2/618,2; знайдено: 616,2/618,2.

Стадія 4 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-
 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

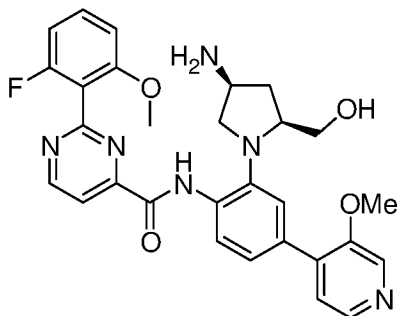
Суміш трет-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-
 15 карбоксамідо)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (10 мг, 0,016 ммоль), 3-(4,4,5,5-
 тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізонікотинонітрилу (9,8 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3
 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном
 (1 мл) і водою (0,1 мл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім
 перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної
 температури, розчинники упарювали під вакуумом і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш
 20 перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою,
 і очищали препаративною РХ-МС. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 540,2;
 знайдено: 540,1. Препаративна РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом
 ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % NH₄OH, при швидкості потоку 60 мл/хв). Вільна основа: 1H
 ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 – 9,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,98 – 8,93 (с, 1H), 8,84 – 8,78 (д, J =
 25 5,0 Гц, 1H), 8,46 – 8,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,22 – 8,18 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,00 – 7,92 (дд, J = 5,1,
 0,7 Гц, 1H), 7,67 – 7,64 (м, 1H), 7,59 – 7,52 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,43 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц,
 1H), 7,11 – 7,04 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,90 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,85 – 3,73 (с, 3H), 3,68 – 3,56
 (м, 1H), 3,39 – 3,29 (м, 3H), 3,28 – 3,22 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,06 – 2,97 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 2,31 –
 2,18 (д, J = 12,6, 7,5 Гц, 1H), 1,40 – 1,29 (дт, J = 12,7, 6,2 Гц, 1H) м.д. Препаративна РХ-МС
 30 (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при
 швидкості потоку 60 мл/хв). Сіль ТФА: 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 – 10,59 (с, 1H), 9,31
 – 9,24 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 9,03 – 8,94 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,88 – 8,78 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,34 – 8,24
 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,24 – 8,17 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,95 (дд, J = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,92 – 7,82
 (уш, J = 5,5 Гц, 2H), 7,73 – 7,65 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 – 7,54 (тд, J = 8,5, 6,9 Гц, 1H), 7,50 – 7,45
 35 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,05 – 6,98 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,89 – 3,82
 (м, 1H), 3,81 – 3,77 (с, 3H), 3,76 – 3,69 (м, 1H), 3,42 – 3,21 (м, 4H), 2,43 – 2,31 (м, 1H), 1,90 – 1,77
 (дт, J = 13,2, 5,3 Гц, 1H) м.д.

Приклад 43. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(2-метилпіридин-3-
 40 іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



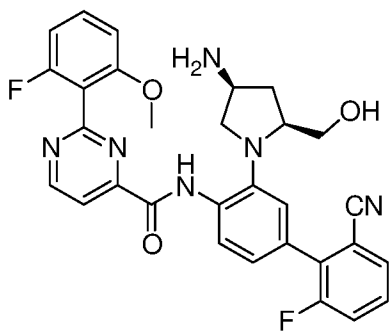
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41, з використанням (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинітрилу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{29}H_{30}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 529,2; знайдено: 529,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 – 10,55 (с, 1H), 9,33 – 9,17 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,72 – 8,62 (дд, J = 5,4, 1,7 Гц, 1H), 8,31 – 8,20 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,23 – 8,15 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,14 – 8,05 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,05 – 7,86 (уш, J = 5,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,64 (дд, J = 7,7, 5,4 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,05 – 6,95 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,87 – 3,76 (м, 4H), 3,76 – 3,66 (м, 1H), 3,42 – 3,20 (м, 4H), 2,65 – 2,57 (с, 3H), 2,43 – 2,32 (дт, J = 13,2, 7,9 Гц, 1H), 1,91 – 1,65 (дт, J = 13,3, 5,5 Гц, 1H) м.д.

Приклад 44. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-метоксипіридин-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



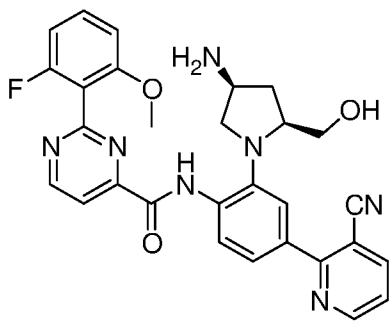
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41, з використанням (3-метоксипіридин-4-іл)боронової кислоти замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинітрилу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{29}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 545,2; знайдено: 545,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 – 10,59 (с, 1H), 9,30 – 9,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,55 – 8,48 (с, 1H), 8,39 – 8,33 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,28 – 8,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,21 – 8,16 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (уш, 2H), 7,63 – 7,59 (м, 1H), 7,59 – 7,55 (м, 1H), 7,55 – 7,51 (м, 1H), 7,48 – 7,44 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,14 – 7,11 (с, 1H), 7,09 – 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,01 – 6,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (с, 3H), 3,83 – 3,73 (м, 4H), 3,73 – 3,67 (м, 1H), 3,40 – 3,19 (м, 4H), 2,44 – 2,35 (м, 1H), 1,88 – 1,79 (дт, J = 13,3, 5,2 Гц, 1H) м.д.

Приклад 45. N-(3-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-іл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



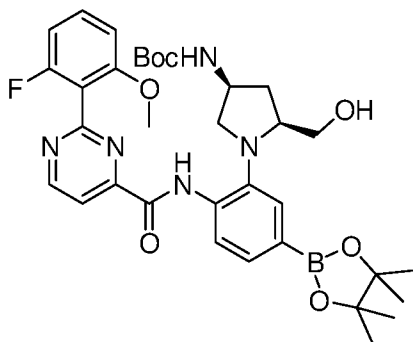
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41, з використанням 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинітрилу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{30}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 557,2; знайдено: 557,1.

Приклад 46. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ілкарбамат

5

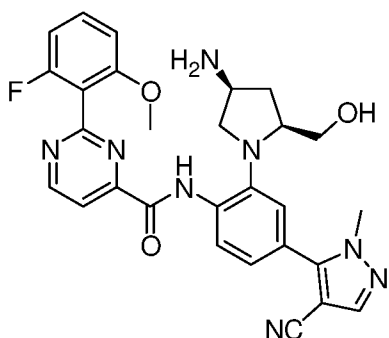


1,4-діоксан (10 мл) додавали до суміші 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланілу] (412 мг, 1,6 ммоль), ацетату калію (159 мг, 1,6 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (66,2 мг, 0,081 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (500 мг, 0,811 ммоль). Реакційну суміш дегазували під вакуумом, знову заповнювали азотом і перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту і розчинник упарювали під вакуумом. Неочищений матеріал очищали за допомогою Biotage Isolera з отриманням жовтої твердої речовини (300 мг, 56 %). РХ-МС розраховано для C₃₄H₄₄BFN₅O₇ (M+H)⁺: m/z = 664,3; знайдено: 664,3.

Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

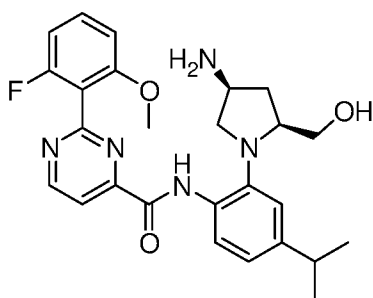
Суміш трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (10 мг, 0,015 ммоль), 2-бромнікотинітрилу (5,52 мг, 0,030 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (6,7 мг, 0,032 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну суміш дегазували під вакуумом, знову заповнювали азотом і потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли СН₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 540,2; знайдено: 540,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 – 10,58 (с, 1H), 9,35 – 9,21 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,97 – 8,91 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,49 – 8,40 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 8,39 – 8,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 – 8,16 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96 – 7,82 (м, 3H), 7,75 – 7,70 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,66 – 7,60 (дд, J = 7,9, 4,9 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,04 – 6,97 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,87 – 3,76 (м, 4H), 3,75 – 3,69 (м, 1H), 3,46 – 3,15 (м, 4H), 2,44 – 2,33 (м, 1H), 1,91 – 1,76 (м, 1H) м.д.

Приклад 47. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

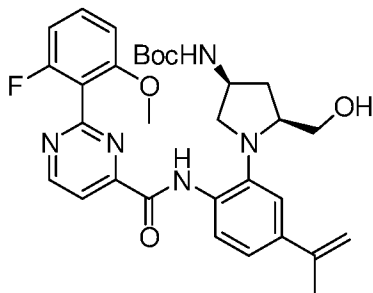


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 46, з використанням 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрилу замість 2-бромнікотинонітрилу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₂₈FN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 543,2; знайдено: 543,2.

Приклад 48. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(проп-1-ен-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ілкарбамат



Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41, з використанням 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинонітрилу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₃₁H₃₇FN₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 578,3; знайдено: 578,3.

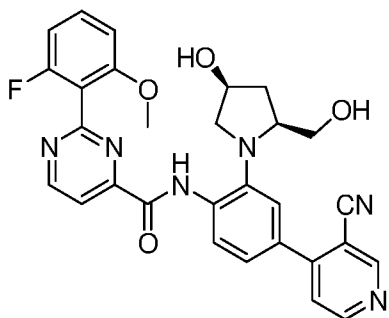
Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

Паладій на вугіллі (10 % мас., 18,42 мг, 0,017 ммоль) додавали до розчину трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(проп-1-ен-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (100 мг, 0,173 ммоль) в метанолі (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували, розчинник упарювали і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₆H₃₁FN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 480,2; знайдено: 480,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 – 10,37 (с, 1H), 9,33 – 9,20 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,18 – 8,07 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07 – 8,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (уш, J = 5,7 Гц, 2H), 7,61 – 7,47 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,27 – 7,18 (с, 1H), 7,14 – 7,03 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 2H), 7,03 – 6,94 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,81 – 3,73 (с, 3H), 3,75 – 3,66

(м, 1H), 3,33 – 3,12 (м, 4H), 2,95 – 2,81 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H), 1,87 – 1,67 (дт, J = 13,2, 5,0 Гц, 1H), 1,24 – 1,17 (д, J = 6,9 Гц, 6H) м.д.

Приклад 49. N-(4-(3-ціанопіридин-4-іл)-2-((2S,4S)-4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

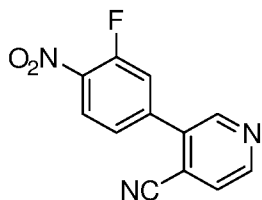
5



Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41, з використанням (3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-олу замість трет-бутил (3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ілкарбамату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 541,2; знайдено: 541,2.

10

Проміжна сполука 1. 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинітрил



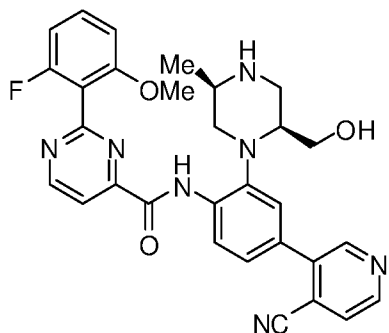
15

Суміш 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізонікотинітрилу (1 г, 4,34 ммоль), 4-бром-2-фтор-1-нітробензолу (637 мг, 2,90 ммоль), XPhos Pd G2 (228 мг, 0,29 ммоль) і трьохосновного фосфату калію (1,23 г, 5,79 ммоль) змішували з діоксаном (88 мл) і водою (8,8 мл). Реакційну суміш дегазували під вакуумом, знову заповнювали азотом і потім перемішували при 80 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через целіт і промивали етилацетатом з подальшим упарюванням під вакуумом. Залишок потім очищали за допомогою Biotage Isolera з отриманням 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинітрилу у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (550 мг, вихід 78 %). РХ-МС розраховано для C₁₂H₇FN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 244,0; знайдено 244,0.

20

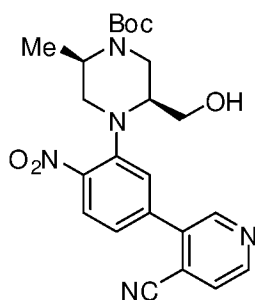
25

Приклад 50. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5R)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



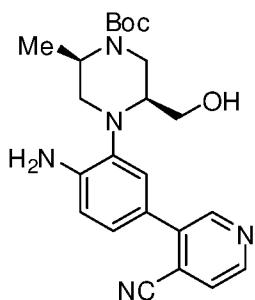
30

Стадія 1 (2R,5S)-трет-Бутил 4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат



Розчин 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (Проміжна сполука 1, 52,8 мг, 0,22 ммоль) і (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (50 мг, 0,22 ммоль; отриманого зміною методики, описаної в: Chessari, G. et al. J. Med. Chem. 2015, 58, 6574–6588) в ДМСО (724 мкл) обробляли тріетиламіном (45,4 мкл, 0,33 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₈N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 454,2; знайдено 454,2.

Стадія 2 (2R,5S)-трет-Бутил 4-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат

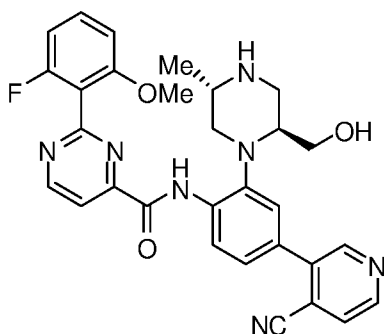


Суміш (2R,5S)-трет-бутил 4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (98 мг, 0,22 ммоль), заліза (60 мг, 1,08 ммоль) і хлориду амонію (69 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли CH₂Cl₂. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₂₃H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 424,2; знайдено: 424,2.

Стадія 3 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5R)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

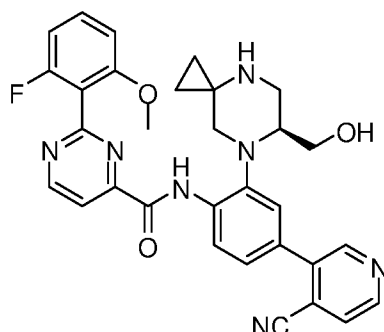
НАТУ (124 мг, 0,326 ммоль) додавали до розчину (2R,5S)-трет-бутил 4-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (92 мг, 0,22 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (54 мг, 0,22 ммоль) і ДІПЕА (76 мкл, 0,43 ммоль) в ДМФА (510 мкл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин, а потім обробляли водою. Осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Його потім повторно розчиняли в ТФА, і розчин перемішували при 60 °С протягом 10 хвилин. Після охолодження розчинник упарювали під вакуумом і неочищений залишок розчиняли в ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) і водн. розчині NH₄OH (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин в закритій посудині. Суміш охолоджували, розчинник упарювали під вакуумом і отриманий залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₃₀H₂₉N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,2; знайдено 554,3.

Приклад 51. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5S)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



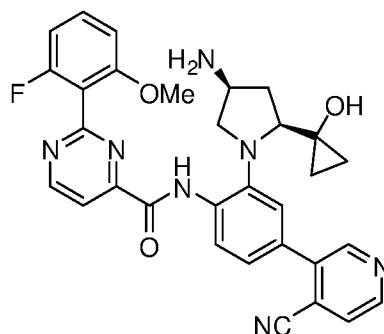
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 50, з використанням (2S,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₃₀H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,2; знайдено: 554,1.

Приклад 52. (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

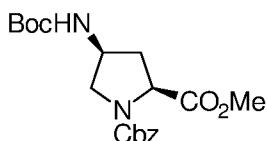


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 50, з використанням (S)-трет-бутил 6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-4-карбоксилату замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 566,2; знайдено: 566,2.

Приклад 53. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



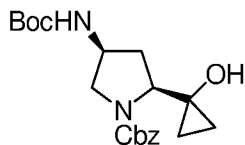
Стадія 1 (2S,4S)-1-Бензил 2-метил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідин-1,2-дикарбоксилат



Розчин (2S,4S)-метил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідин-2-карбоксилату (250 мг, 1,02 ммоль) і ДІПЕА (536 мкл, 3,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (6,4 мл) при 0 °C обробляли бензил хлороформіатом (175 мкл, 1,23 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 1

години. Реакційну суміш обробляли нас. водн. розчином NaHCO_3 і розбавляли CH_2Cl_2 , промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 379,2$; знайдено 379,1.

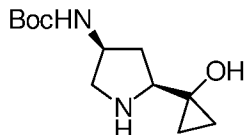
5 Стадія 2 (2S,4S)-Бензил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-1-карбоксилат



10 Розчин (2S,4S)-1-бензил 2-метил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідин-1,2-дикарбоксилату (100 мг, 0,26 ммоль) і ізопропoxиду титану (16 мкл, 0,053 ммоль) в ТГФ (755 мкл) при 0 °C обробляли етилмагнійбромідом (1М в ТГФ, 1,06 мл, 1,06 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш обробляли нас. водн. розчином NH_4Cl і розбавляли EtOAc . Відокремлену органічну фазу промивали

15 сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й упарювали. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 377,2$; знайдено 377,1.

Стадія 3. трет-Бутил (3S,5S)-5-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-3-ілкарбамат



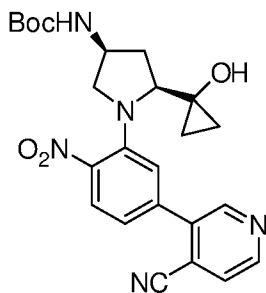
20

В реакційну посудину Parr завантажували (2S,4S)-бензил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-1-карбоксилат (99 мг, 0,26 ммоль), Pd/C (10 % волога підкладка, тип Degussa, 28 мг) з подальшим додаванням MeOH (10,5 мл). Реакційну суміш

25 вакуумували і знову заповнювали 3 рази газоподібним азотом з подальшим одним вакуумуванням, а потім заповненням газоподібним воднем до 25 фунт/кв. дюйм (172 кПа). Реакційну посудину перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт і розчинник упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 243,2$; знайдено 243,3.

30

Стадія 4. трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-3-ілкарбамат



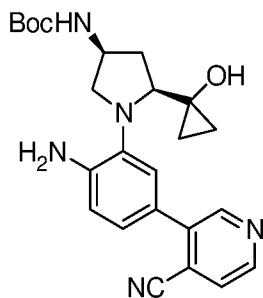
35

Розчин 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (Проміжна сполука 1, 64 мг, 0,26 ммоль) і трет-бутил (3S,5S)-5-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-3-ілкарбамату (64 мг, 0,26 ммоль) в ДМСО (880 мкл) обробляли тріетиламіном (55 мкл, 0,40 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш

40 розбавляли CH_2Cl_2 , промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і розчинник упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 466,2$; знайдено 466,3.

Стадія 5. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-3-ілкарбамат

45

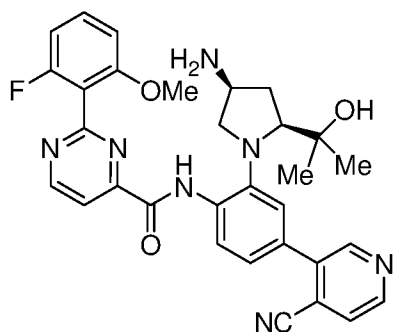


Суміш трет-бутил (3S,5S)-5-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-3-ілкарбамату (123 мг, 0,26 ммоль), заліза (74 мг, 1,32 ммоль) і хлориду амонію (85 мг, 1,58 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли CH₂Cl₂. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинники упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₂₄H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 436,1; знайдено: 436,2.

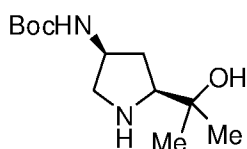
Стадія 6 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

НАТУ (151 мг, 0,40 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-3-ілкарбамату (115 мг, 0,26 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (65 мг, 0,26 ммоль) і ДІПЕА (92 мкл, 0,53 ммоль) в ДМФА (620 мкл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин, а потім обробляли водою. Осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Його повторно розчиняли в ТФА і розчин перемішували при 60 °С протягом 10 хвилин. Після охолодження розчинник упарювали і неочищений продукт потім розбавляли CH₃CN і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₃₁H₂₉N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 566,2; знайдено: 566,3.

Приклад 54. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

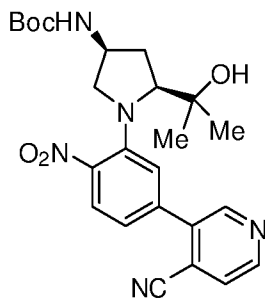


Стадія 1. трет-Бутил (3S,5S)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-3-ілкарбамат



Розчин (2S,4S)-метил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-2-карбоксилату (100 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (4,1 мл) при 0 °С обробляли метилмагнійбромідом (3М в ТГФ, 546 мкл, 1,64 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш обробляли нас. водн. розчином NH₄Cl і розбавляли EtOAc. Відокремлену органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 245,2; знайдено 245,2.

Стадія 2. трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-3-ілкарбамат



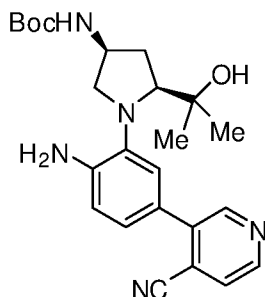
5

Розчин 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (Проміжна сполука 1, 50 мг, 0,20 ммоль) і трет-бутил (3S,5S)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-3-ілкарбамату (50 мг, 0,20 ммоль) в ДМСО (680 мкл) обробляли тріетиламіном (43 мкл, 0,31 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 , промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 468,2; знайдено 468,1.

10

Стадія 3. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-3-ілкарбамат

15



Суміш трет-бутил (3S,5S)-1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-3-ілкарбамату (96 мг, 0,20 ммоль), заліза (57 мг, 1,03 ммоль) і хлориду амонію (66 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли CH_2Cl_2 . Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і розчинники упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 438,2; знайдено: 438,1.

20

25

Стадія 4 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

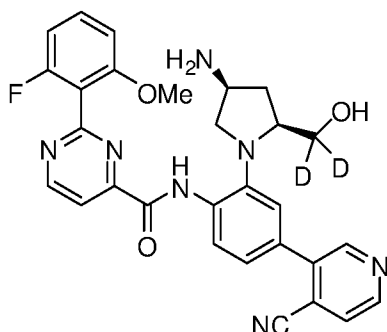
НАТУ (117 мг, 0,31 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-3-ілкарбамату (90 мг, 0,21 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (51 мг, 0,21 ммоль) і ДІПЕА (72 мкл, 0,41 ммоль) в ДМФА (480 мкл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин, а потім обробляли водою. Осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Тверду речовину розчиняли в ТФА і отриманий розчин перемішували при 60 °С протягом 10 хвилин. Розчин охолоджували, упарювали і неочищений продукт розбавляли CH_3CN і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 568,2; знайдено: 568,3

30

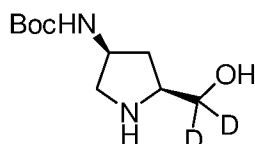
35

Приклад 55. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

40



Стадія 1. трет-Бутил (3S,5S)-5-(гідроксиметил-d2)піролідін-3-ілкарбамат



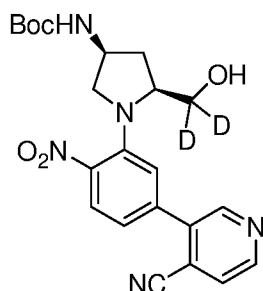
5

Розчин (2S,4S)-метил 4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-2-карбоксилату (100 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (4,1 мл) при 0 °С обробляли літій алюміній дейтеридом (17 мг, 0,41 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім нагрівали до кімнатної температури і додатково перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли Et2O, водою, і 15 % водн. розчином LiOH. Відокремлену органічну фазу сушили над MgSO4, фільтрували і розчинник упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C10H19D2N2O3 (M+H)+: m/z = 219,2; знайдено 219,1.

10

Стадія 2. трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил-d2)піролідін-3-ілкарбамат

15

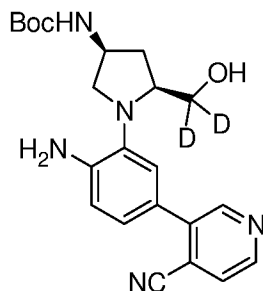


Розчин 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (Проміжна сполука 1, 99 мг, 0,41 ммоль) і трет-бутил (3S,5S)-5-(гідроксиметил-d2)піролідін-3-ілкарбамату (89 мг, 0,41 ммоль) в ДМСО (1,36 мл) обробляли тріетиламіном (85 мкл, 0,61 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли CH2Cl2, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO4, фільтрували і розчинник упарювали. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C22H24D2N5O5 (M+H)+: m/z = 442,2; знайдено 442,1.

20

25

Стадія 3. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксидейтерометил)піролідін-3-ілкарбамат



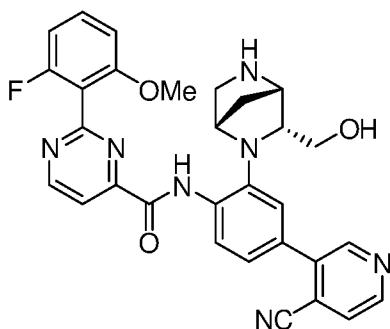
30

Суміш трет-бутил (3S,5S)-1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил-d2)піролідін-3-ілкарбамату (180 мг, 2,04 ммоль), заліза (114 мг, 1,03 ммоль) і хлориду амонію (131 мг, 2,45 ммоль) у ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли CH_2Cl_2 . Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і розчинники упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 412,2$; знайдено: 412,2.

Стадія 4 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

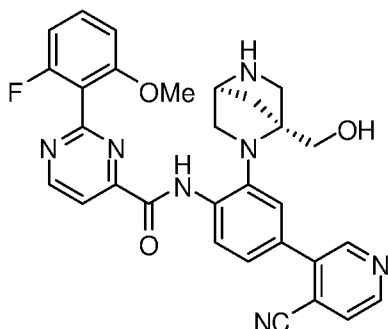
НАТУ (233 мг, 0,61 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил-d2)піролідін-3-ілкарбамату (168 мг, 0,41 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (101 мг, 0,41 ммоль) і ДІПЕА (143 мкл, 0,82 ммоль) в ДМФА (956 мкл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин, а потім обробляли водою. Осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Тверду речовину потім розчиняли в ТФА, і розчин перемішували при 60 °С протягом 10 хвилин. Після охолодження розчин упарювали і неочищений залишок розчиняли в ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) і водн. розчині NH_4OH (1 мл). Суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин в закритій посудині. Суміш охолоджували, упарювали під вакуумом і неочищений продукт розбавляли CH_3CN і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{D}_2\text{FN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 542,2$; знайдено: 542,4. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 9,28 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,82 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,83 (дд, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,74 – 3,65 (м, 1H), 3,38 – 3,35 (м, 1H), 3,32 – 3,29 (м, 1H), 2,38 (дт, J = 13,2, 7,8 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 13,3, 5,4 Гц, 1H) м.д.

Приклад 56. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,3R,4S)-3-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



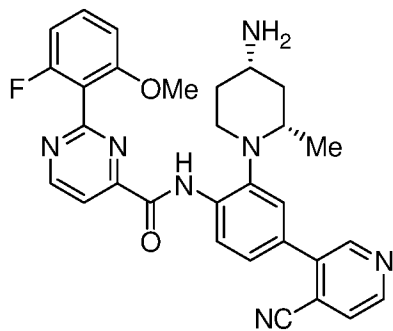
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 50, з використанням (1S,4S,6R)-трет-бутил 6-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (отриманого зміною методики, описаної в: Balog, A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 6107–6111) замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 552,2$; знайдено: 552,2.

Приклад 57. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-1-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

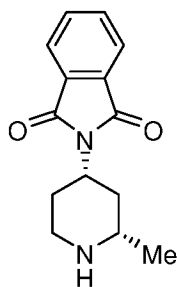


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 50, з використанням (1S,4S)-трет-бутил 4-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (отриманого змінюючи методику, описану в: Ivon, Y. et al. Synthesis 2015, 47, 1123–1130) замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₃₀H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 552,2; знайдено: 552,3.

Приклад 58. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

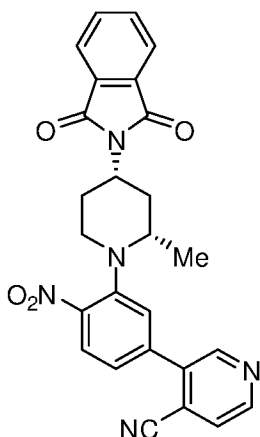


Стадія 1 2-((2S,4S)-2-Метилпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1,3-діон



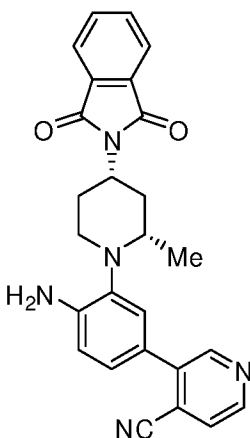
Розчин (2S,4R)-трет-бутил 4-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (75 мг, 0,35 ммоль), фталіміду (62 мг, 0,43 ммоль) і трифенілфосфіну (111 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) обробляли DIAD (83 мкл, 0,43 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли MeOH і EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник упарювали. Неочищений продукт потім обробляли HCl (4 M в діоксані, 1 мл) і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник упарювали під вакуумом і неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₁₄H₁₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 245,1; знайдено 245,1.

Стадія 2 3-(3-((2S,4S)-4-(1,3-Діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпіперидин-1-іл)-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрил



Розчин 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (Проміжна сполука 1, 85 мг, 0,35 ммоль) і 2-((2S,4S)-2-метилпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1,3-діону (85 мг, 0,35 ммоль) в ДМСО (1,2 мл) обробляли тріетиламіном (73 мкл, 0,52 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник упарювали під вакуумом. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₂₆H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 468,2; знайдено 468,1.

Стадія 3 3-(4-аміно-3-((2S,4S)-4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпіперидин-1-іл)феніл)ізонікотинонітрил

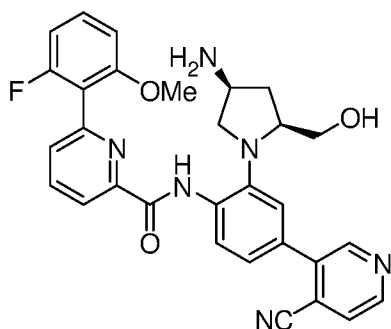


Суміш 3-(3-((2S,4S)-4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпіперидин-1-іл)-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (163 мг, 0,35 ммоль), заліза (97 мг, 1,70 ммоль) і хлориду амонію (112 мг, 2,10 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через пробку целіту і розбавляли CH₂Cl₂. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинники упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₂₆H₂₄N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 438,2; знайдено: 438,1.

Стадія 4 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

НАТУ (99 мг, 0,26 ммоль) додавали до розчину 3-(4-аміно-3-((2S,4S)-4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпіперидин-1-іл)феніл)ізонікотинонітрилу (76 мг, 0,17 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (43 мг, 0,17 ммоль) і ДІПЕА (61 мкл, 0,35 ммоль) в ДМФА (400 мкл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин, а потім обробляли водою. Осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Потім тверду речовину розчиняли в EtOH (2 мл) і обробляли гідразин гідратом (водн. 50-60 %, 1 мл). Розчин перемішували при 60 °С протягом 16 годин, охолоджували і упарювали. Потім залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₃₀H₂₉N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 538,2; знайдено: 538,4.

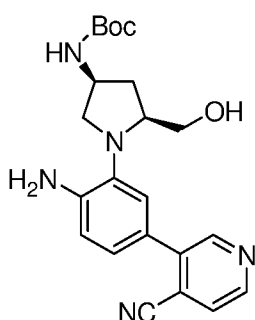
Приклад 59. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)піколінамід



5

Стадія 1. трет-Бутил (гідроксиметил)піролідін-3-ілкарбамат

(3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-

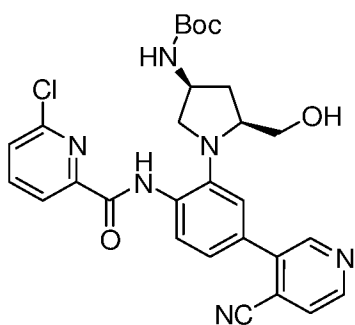


10

Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 50, Стадія 2, з використанням трет-бутил (3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ілкарбамату замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₂H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 410,2; знайдено: 410,1.

15

Стадія 2. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(6-хлорпіколінамід)-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ілкарбамат



20

НАТУ (320 мг, 0,843 ммоль) додавали до розчину трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (230 мг, 0,562 ммоль), 6-хлорпіколінової кислоти (88 мг, 0,562 ммоль) і ДІПЕА (0,196 мл, 1,123 ммоль) в ДМФА (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин додавали воду (3 мл). Бажаний продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили протягом ночі. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₀ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 549,2; знайдено: 549,2.

25

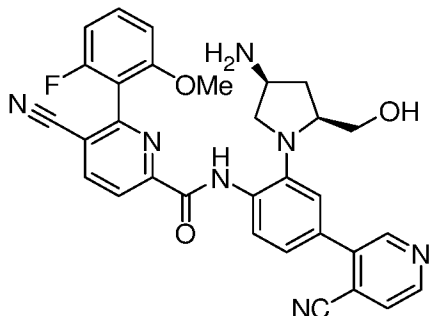
Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)піколінамід

Суміш трет-бутил (3S,5S)-1-(2-(6-хлорпіколінамід)-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ілкарбамату (20 мг, 0,036 ммоль), (2-фтор-6-метоксифеніл)боронової кислоти (6,20 мг, 0,036 ммоль), трьохосновного фосфату калію (15,49 мг, 0,073 ммоль), XPhos Pd G2 (3,03 мг, 3,65 мкмоль) в п-діоксані (1 мл) і воді (0,2 мл) перемішували при 70 °C протягом 2 годин. Суміш упарювали під вакуумом і розчиняли в ДХМ (1

30

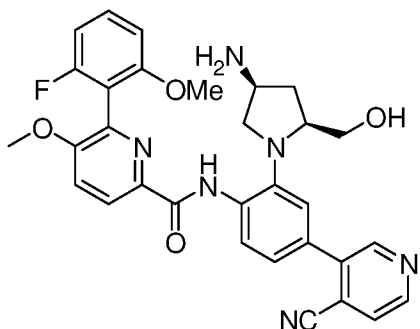
мл) і ТФА (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник упарювали під вакуумом і залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₃₀H₂₈FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 539,2; знайдено: 539,1.

Приклад 60. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-ціано-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)піколінамід



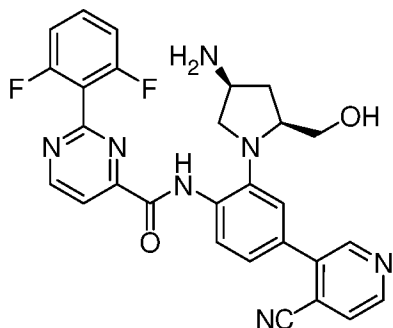
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 59, з використанням 6-хлор-5-ціанопіколінової кислоти замість 6-хлорпіколінової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₃₁H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 564,2; знайдено: 564,2.

Приклад 61. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-метоксипіколінамід

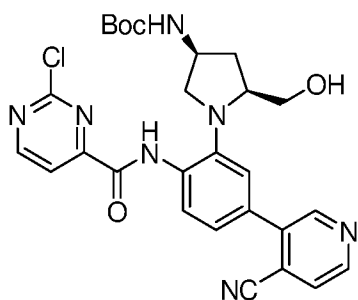


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 59, з використанням 6-хлор-5-метоксипіколінової кислоти замість 6-хлорпіколінової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₃₁H₃₀FN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 569,2; знайдено: 569,2.

Приклад 62. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(2-хлорпіримідин-4-карбоксамідо)-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ілкарбамат

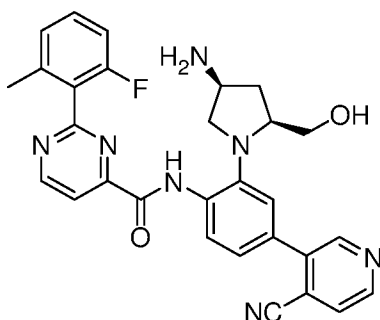


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 59, Стадія 2, з використанням 2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти замість 6-хлорпіколінової кислоти в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₂₇H₂₉ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 550,2; знайдено: 550,1.

Step2. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

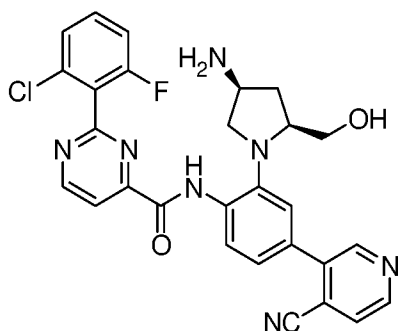
Суміш трет-бутил (3S,5S)-1-(2-(2-хлорпіримідин-4-карбоксамідо)-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ілкарбамату (20 мг, 0,036 ммоль), (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти (5,75 мг, 0,036 ммоль), трьохосновного фосфату калію (15,46 мг, 0,073 ммоль), XPhos Pd G2 (3,02 мг, 3,64 мкмоль) в п-діоксані (1 мл) і воді (0,2 мл) перемішували при 70 °C протягом 2 годин. Суміш упарювали під вакуумом і розчиняли в ДХМ (1 мл) і ТФА (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а потім розчинник упарювали. Залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною PX-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). PX-МС розраховано для C₂₈H₂₄F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 528,2; знайдено: 528,4.

Приклад 63. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід



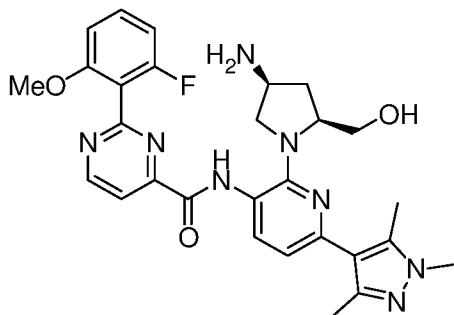
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 62, з використанням (2-фтор-6-метилфеніл)боронової кислоти замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₂₉H₂₇FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 524,2; знайдено: 524,1.

Приклад 64. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

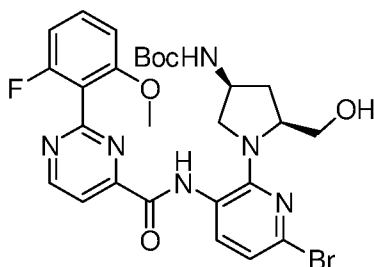


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 62, з використанням (2-хлор-6-фторфеніл)боронової кислоти замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₂₈H₂₄ClFN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 544,2; знайдено: 544,2.

- 5 Приклад 65. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-6-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



- 10 Стадія 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(6-бром-3-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат

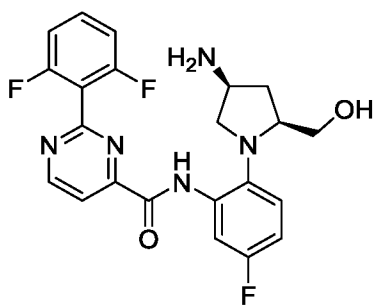


- 15 Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладах 41 і 1, з використанням 6-бром-2-хлор-3-нітропіридину замість 4-бром-2-фтор-1-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₂₇H₃₁BrFN₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 617,2; знайдено: 617,2.

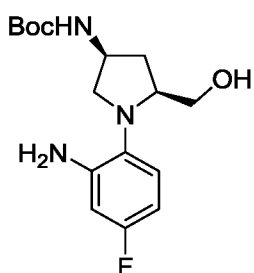
- 20 Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-6-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

- Суміш трет-бутил ((3S,5S)-1-(6-бром-3-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (35 мг, 0,057 ммоль), 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,020 г, 0,085 ммоль), Xphos Pd G2 (13 мг, 16 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (67 мг, 0,32 ммоль) змішували з 1,4-діоксаном (1 мл) і водою (0,1 мл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом і потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали під вакуумом і додавали ТФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною PX-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). PX-МС розраховано для C₂₈H₃₂FN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 547,3; знайдено: 547,3.

Приклад 66. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

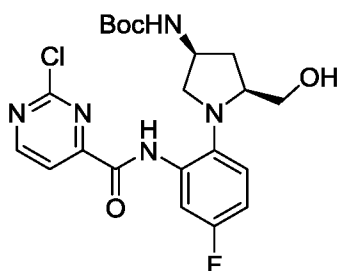


Стадія 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат



Розчин 1,4-дифтор-2-нітробензолу (250 мг, 1,57 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (340 мг, 1,57 ммоль) в ДМСО (5 мл) обробляли основою Хюніга (274 мкл, 1,57 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 1 години. Реакційну суміш обробляли водою і продукт екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт розчиняли в суміші 1:1:1 ТГФ/вода/MeOH (9 мл) і обробляли залізом (351 мг, 6,29 ммоль) і хлоридом амонію (504 мг, 9,43 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години, потім розбавляли етилацетатом і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ (30-100 % етилацетат в гексані) з отриманням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини (226 мг, 46 %). РХ-МС розраховано для C₁₆H₂₅FN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 326,2; знайдено: 326,2.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-хлорпіримідин-4-карбоксамідо)-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат

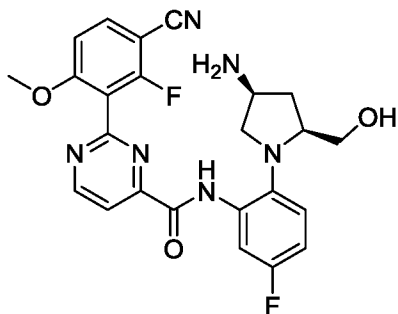


Розчин 2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (87 мг, 0,550 ммоль), НАТУ (230 мг, 0,605 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (179 мг, 0,550 ммоль) в ДМФА (1834 мкл) обробляли основою Хюніга (192 мкл, 1,100 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім обробляли водою і продукт екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ (25-100 % етилацетат в гексані) з отриманням бажаного продукту (107 мг, 42 %). РХ-МС розраховано для C₂₁H₂₆ClFN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 466,2; знайдено: 466,2.

Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

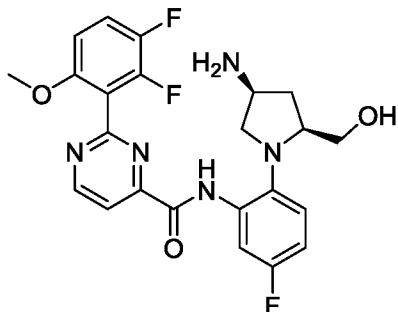
До суміші (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти (15 мг, 0,097 ммоль), XPhos Pd G2 (5,07 мг, 6,44 мкмоль), фосфату калію (27,5 мг, 0,129 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-хлорпиримидин-4-карбоксамідо)-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (30 мг, 0,064 ммоль) додавали 1,4-діоксан (530 мкл) і воду (100 мкл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 90 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ДХМ/водою і фази розділяли. Органічну фазу упарювали і залишок розчиняли в ТФА (1 мл) і витримували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розбавляли MeOH і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C22H21F3N5O2 (M+H)⁺: m/z = 444,2; знайдено: 444,2.

Приклад 67. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



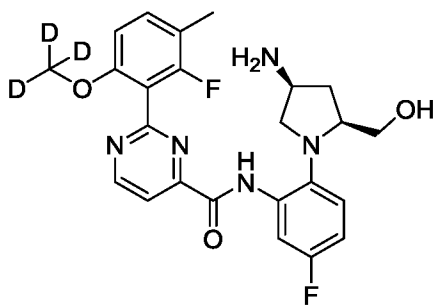
Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 66, Стадія 3, з використанням 2-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти. РХ-МС розраховано для C24H23F2N6O3 (M+H)⁺: m/z = 481,2; знайдено: 481,2.

Приклад 68. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

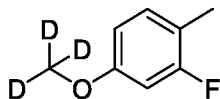


Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 66, Стадія 3, з використанням (2,3-дифтор-6-метоксифеніл)боронової кислоти замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти. РХ-МС розраховано для C23H23F3N5O3 (M+H)⁺: m/z = 474,2; знайдено: 474,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,21 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,60 (к, J = 9,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,13 – 6,96 (м, 2H), 5,19 (с, 1H), 3,75 (с, 4H), 3,56 (дд, J = 8,2, 3,6 Гц, 1H), 3,26 – 3,17 (м, 4H), 2,46 – 2,35 (м, 1H), 1,77 (дт, J = 13,6, 4,1 Гц, 1H) м.д.

Приклад 69. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d₃)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід

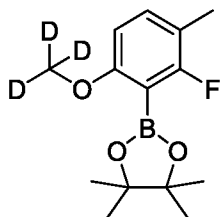


Стадія 1 2-фтор-4-(метокси-d3)-1-метилбензол



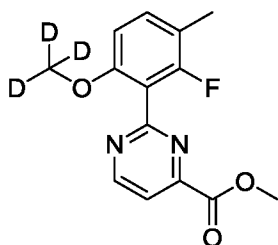
Розчин 3-фтор-4-метилфенолу (1,0 г, 7,93 ммоль) в ДМФА (26,4 мл) обробляли карбонатом калію (1,644 г, 11,89 ммоль) і йодметаном-d3 (0,592 мл, 9,51 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш обробляли водою і екстрагували діетиловим етером. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. PX-МС розраховано для C8H7D3FO (M+H)+: m/z = 144,2; знайдено: 144,2.

Стадія 2 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



Розчин 2-фтор-4-(метокси-d3)-1-метилбензолу (1,0 г, 6,98 ммоль) і НМРА (1,823 мл, 10,48 ммоль) в ТГФ (34,9 мл) при -78 °С обробляли n-BuLi (2,5 М в гексані, 3,35 мл, 8,38 ммоль) по краплях і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Потім додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (2,166 мл, 10,48 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин, а потім нагрівали до кімнатної температури шляхом видалення охолоджуючої бані. Реакційну суміш обробляли 1 Н водним розчином HCl і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

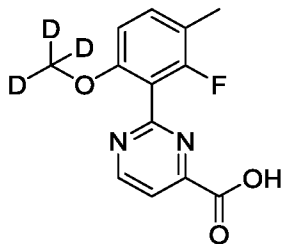
Стадія 3 Метил 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбонова кислота



Розчин 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,56 г, 5,79 ммоль) і основи Хюніга (1 мл, 5,79 ммоль) у воді (1333 мкл) і 1,4-діоксані (12 мл) обробляли метил 2-хлорпіримідин-4-карбоксилатом (500 мг, 2,90 ммоль) і ((t-Bu)₃P)2Pd (74,0 мг, 0,145 ммоль). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом і перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляли ДХМ і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат упарювали і залишок очищали за допомогою Biotage Isolera™ (0-100 % етилацетат в

гексані) з отриманням бажаної проміжної сполуки. РХ-МС розраховано для $C_{14}H_{11}D_3FN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 280,2; знайдено: 280,2.

Стадія 4 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбонова кислота



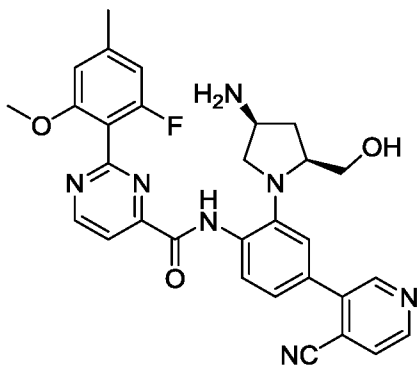
5

Продукт з попередньої стадії розчиняли в суміші 1:1 ТГФ/вода (4 мл). Додавали гідроксид літію (238 мг, 5,79 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години, потім підкислювали до рН 1 за допомогою 1 Н НСІ і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{13}H_9D_3FN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 266,2; знайдено: 266,2.

Стадія 5 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід

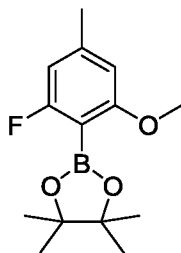
Розчин 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (12,27 мг, 0,046 ммоль), НАТУ (21,03 мг, 0,055 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-4-фторфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (Приклад 66, Стадія 2; 15 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (461 мкл) обробляли основою Хюніга (16,10 мкл, 0,092 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт розчиняли в ТФА (1 мл), витримували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розбавляли MeOH і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для $C_{24}H_{23}D_3F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 473,2; знайдено: 473,2.

Приклад 70. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід



30

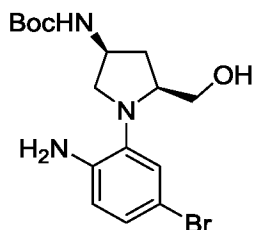
Стадія 1 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 69, Стадії 1-2, з використанням 3-фтор-5-метилфенолу замість 3-фтор-4-метилфенолу.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-бромфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамат

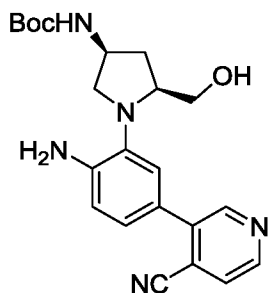
5



Розчин 4-бром-2-фтор-1-нітробензолу (1,0 г, 4,55 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (0,983 г, 4,55 ммоль) в ДМФА (15,15 мл) обробляли основою Хюніга (1,588 мл, 9,09 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду/етилацетат, фази розділяли і органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Залишок розчиняли в суміші 1:1:1 ТГФ/вода/MeOH (15 мл) і обробляли залізом (1,015 г, 18,18 ммоль) і хлоридом амонію (1,46 г, 27,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом ночі, потім розбавляли етилацетатом і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт (1,61 г, 92 %) використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₆H₂₅BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 386,0/388,0; знайдено: 386,0/388,0.

Стадія 3. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамат

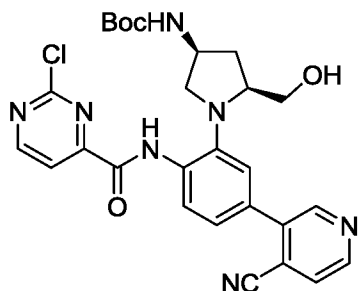
20



До суміші трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-бромфеніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (200 мг, 0,518 ммоль), XPhos Pd G2 (20,37 мг, 0,026 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)ізонікотинонітрилу (155 мг, 0,673 ммоль) і фосфату калію (220 мг, 1,035 ммоль) додавали 1,4-діоксан (1438 мкл) і воду (288 мкл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 90 °C протягом 1 години. Суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат упарювали і залишок очищали за допомогою Biotage Isolera™ (30-100 % етилацетат в гексані, потім 5-20 % метанол в етилацетаті) з отриманням бажаного продукту у вигляді коричневої твердої речовини (175 мг, 83 %). РХ-МС розраховано для C₂₂H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 410,2; знайдено: 410,2

Стадія 4. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-хлорпіримідин-4-карбоксамідо)-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамат

35

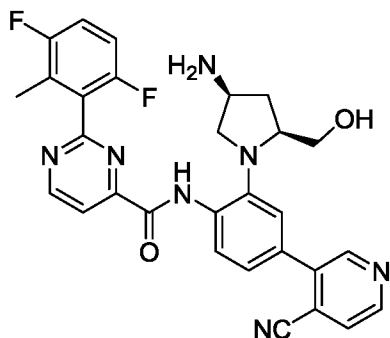


Розчин 2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (119 мг, 0,751 ммоль), НАТУ (314 мг, 0,826 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (307 мг, 0,751 ммоль) в ДМФА (3800 мкл) обробляли основою Хюніга (262 мкл, 1,502 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ (40-100 % етилацетат в гексані) з отриманням бажаного продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (310 мг, 75 %). РХ-МС розраховано для C₂₇H₂₉ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 550,2; знайдено: 550,2

Стадія 5 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід

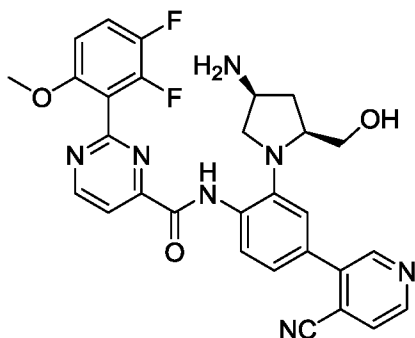
До суміші трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-хлорпіримідин-4-карбоксамідо)-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (15 мг, 0,027 ммоль), 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (10,89 мг, 0,041 ммоль), XPhos Pd G2 (2,145 мг, 2,73 мкмоль) і фосфату калію (12 мг, 0,055 ммоль) додавали воду (54,5 мкл) і 1,4-діоксан (218 мкл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 90 °C протягом ночі. Суміш розподіляли між ДХМ/водою і органічну фазу упарювали. Залишок витримували в ТФА (1 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розбавляли MeOH і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₃₀H₂₉F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 573,2; знайдено: 573,2.

Приклад 71. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід



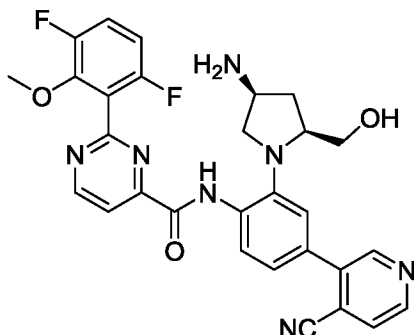
Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 70, Стадія 5, з використанням (3,6-дифтор-2-метилфеніл)боронової кислоти замість 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 542,2; знайдено: 542,2.

Приклад 72. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 70, Стадія 5, з використанням (2,3-дифтор-6-метоксифеніл)боронової кислоти замість 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 558,2; знайдено: 558,2.

Приклад 73. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

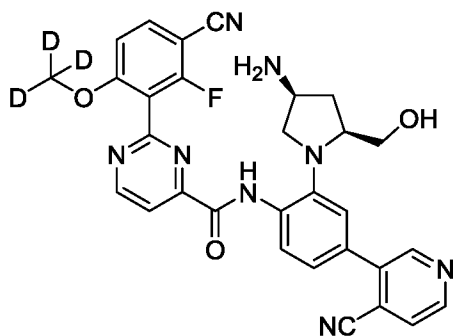


5

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 70, Стадія 5, з використанням (3,6-дифтор-2-метоксифеніл)боронової кислоти замість 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 558,2; знайдено: 558,2.

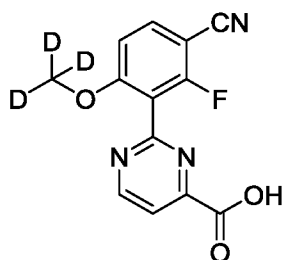
10

Приклад 74. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід



15

Стадія 1 2-(3-ціано-2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбонова кислота



20

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 69, Стадії 1-4, виходячи з 3-фтор-4-ціанофенолу замість 3-фтор-4-метилфенолу. РХ-МС розраховано для C₁₃H₆D₃FN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 277,2; знайдено: 277,2.

Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід

25

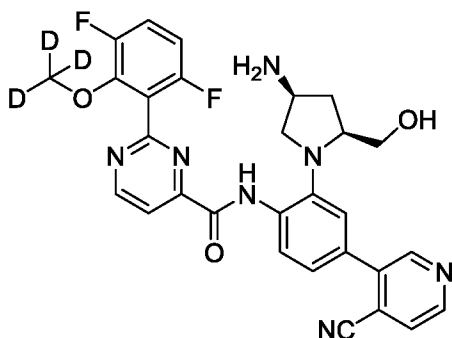
Розчин 2-(3-ціано-2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбонової кислоти (9,72 мг, 0,037 ммоль), НАТУ (16,71 мг, 0,044 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (Приклад 70, Стадія 4, 15 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (366 мкл) обробляли основою Хюніга (12,80 мкл, 0,073 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт розчиняли в ТФА (1 мл), витримували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розбавляли MeOH і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом

30

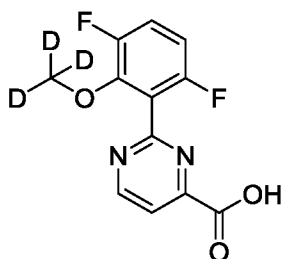
ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для $C_{30}H_{23}D_3F_2N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 568,2; знайдено: 568,2.

Приклад 75. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід

5



Стадія 1 2-(3,6-Дифтор-2-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбонова кислота



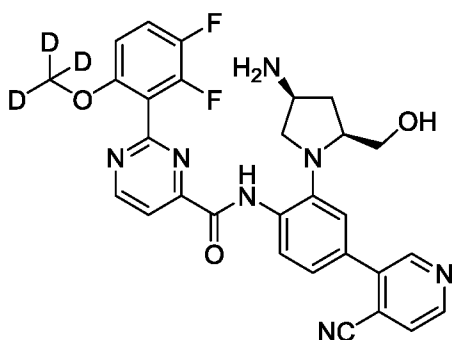
10

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 69, Стадії 1-4, виходячи з 2,5-дифторфенолу замість 3-фтор-4-метилфенолу. РХ-МС розраховано для $C_{12}H_6D_3F_2N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 270,2; знайдено: 270,2.

15 Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 74, Стадія 2, з використанням 2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбонової кислоти в якості реагента поєднання. РХ-МС розраховано для $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 561,2; знайдено: 561,2.

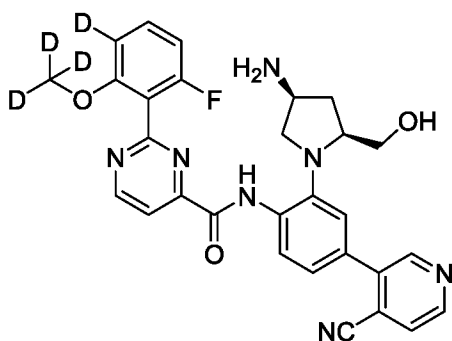
20 Приклад 76. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,3-дифтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід



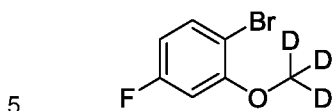
25 Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 75, Стадії 1-2, з використанням 4,5-дифторфенолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 561,2; знайдено: 561,2.

Приклад 77. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл-5-d)піримідин-4-карбоксамід

30

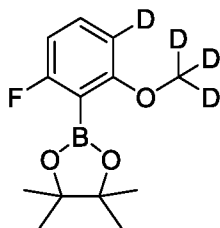


Стадія 1 1-Бром-4-фтор-2-(метокси-d3)бензол



Розчин 2-бром-5-фторфенолу (1,0 г, 5,24 ммоль) в ДМФА (17,45 мл) обробляли карбонатом калію (1,085 г, 7,85 ммоль) і йодметаном-d3 (0,414 мл, 6,28 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом ночі, потім обробляли водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C7H4D3BrFO (M+H)+: m/z = 208,0/210,0; знайдено: 208,0/210,0.

Стадія 2 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл-5-d)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

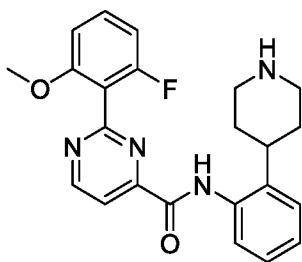


Магній (92 мг, 3,78 ммоль) в ТГФ (2 мл) обробляли йодом (23,97 мг, 0,094 ммоль), а потім розчином 1-бром-4-фтор-2-(метокси-d3)бензолу (393 мг, 1,889 ммоль) в ТГФ (8 мл) по краплях. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години, потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обробляли додаванням метанолу-d4 (382 мкл, 9,45 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин суміш додатково обробляли 1 Н НСІ для знищення магнію, що залишився. Потім суміш екстрагували діетиловим етером. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. До неочищеної проміжної сполуки додавали ТГФ (10 мл) і суміш охолоджували до -78 °С. По краплях додавали n-BuLi (1,6 М в гексані, 907 мкл, 2,267 ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (586 мкл, 2,83 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину реакцію обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

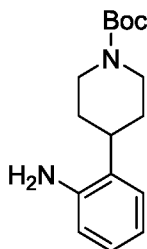
Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл-5-d)піримідин-4-карбоксамід

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 70, Стадія 5, з використанням пінакол боронату, отриманого на Стадії 2 замість 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану. РХ-МС розраховано для C29H23D4FN7O3 (M+H)+: m/z = 544,2; знайдено: 544,2. 1Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 10,65 (с, 1H), 9,29 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,83 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,60 – 7,53 (м, 1H), 7,48 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,01 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,88 – 3,80 (м, 1H), 3,73 – 3,68 (м, 1H), 3,41 – 3,29 (м, 3H), 3,26 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,39 (дт, J = 15,7, 8,0 Гц, 1H), 1,86 (дт, J = 11,2, 5,4 Гц, 1H) м.д.

Приклад 78. 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)-N-(2-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-4-карбоксамід



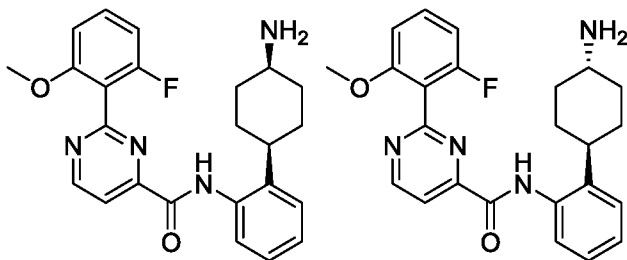
5 Стадія 1. трет-Бутил 4-(2-амінофеніл)піперидин-1-карбоксилат



До суміші трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (230 мг, 0,743 ммоль), 1-бром-2-нітробензолу (100 мг, 0,495 ммоль), XPhos Pd G2 (38,9 мг, 0,050 ммоль) і трьохосновного фосфату калію (210 мг, 0,990 ммоль) додавали 1,4-діоксан (1320 мкл) і воду (330 мкл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 90 °С протягом 1 години. Суміш розбавляли ДХМ і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат упарювали і залишок очищали за допомогою Biotage Isolera™ (0-70 % етилацетат в гексані). До очищеного продукту додавали MeOH (4 мл) з наступним додаванням гідроксиду паладію на вугіллі (20 % мас./мас., 69,5 мг, 0,099 ммоль). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали газоподібним воднем з кульки, потім нагрівали при 60 °С протягом ночі. Суміш потім фільтрували через шар целіту і фільтрат упарювали. Неочищений продукт (130 мг, 95 %) використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₆H₂₅N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 277,2; знайдено: 277,2.

Стадія 2 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (93 мг, 0,376 ммоль), НАТУ (215 мг, 0,564 ммоль) і трет-бутил 4-(2-амінофеніл)піперидин-1-карбоксилату (130 мг, 0,470 ммоль) в ДМФА (2352 мкл) обробляли основою Хюніга (164 мкл, 0,941 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Залишок розчиняли в ТФА (1 мл) і витримували протягом 30 хвилин, потім розбавляли метанолом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₄FN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 407,2; знайдено: 407,2.

Приклад 79. N-(2-(цис)4-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл) піримідин-4-карбоксамід і N-(2-(транс)4-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



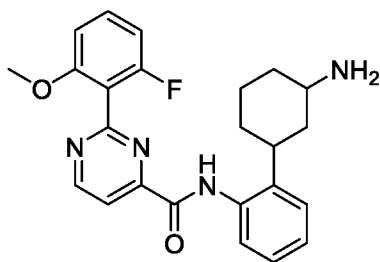
35

Ці сполуки отримували аналогічно Прикладу 78, Стадії 1-2, виходячи з трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)карбамату. Очищення препаративною

PX-МС призводило до цис- і транс-ізомерів. PX-МС розраховано для $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 421,2; знайдено: 421,2.

Приклад 80. N-(2-(3-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

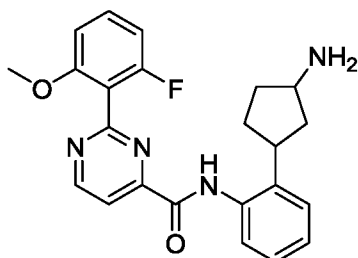
5



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 78, Стадії 1-2, виходячи з трет-бутил (3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-ен-1-іл)карбамату. PX-МС

10 розраховано для $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 421,2; знайдено: 421,2.

Приклад 81. N-(2-(3-аміноциклопентил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

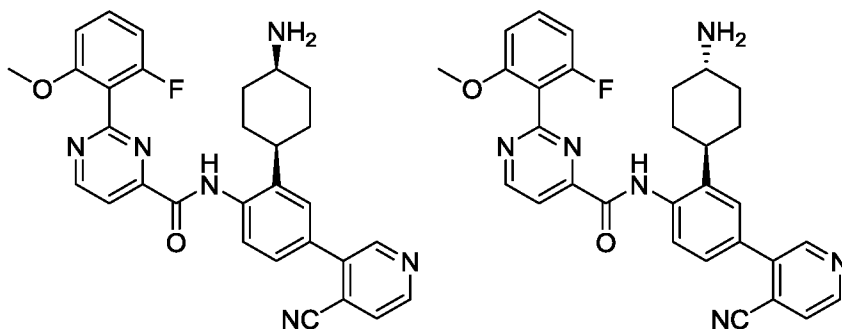


15

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 78, Стадії 1-2, виходячи з трет-бутил (3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклопент-3-ен-1-іл)карбамату. PX-МС

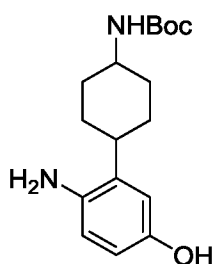
розраховано для $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 407,2; знайдено: 407,2.

20 Приклад 82. N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід і N-(2-((транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



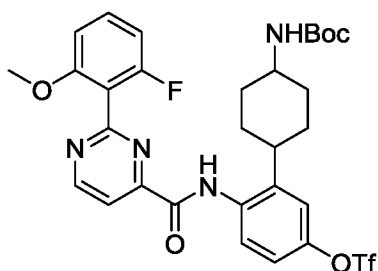
25

Стадія 1. трет-Бутил (4-(2-аміно-5-гідроксифеніл)циклогексил)карбамат



До суміші трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-2-іл)циклогекс-3-ен-1-іл)карбамату (308 мг, 0,947 ммоль), 4-хлор-2-йоданіліну (200 мг, 0,789 ммоль), DPPF-PdCl₂ (64,4 мг, 0,079 ммоль) і карбонату калію (218 мг, 1,578 ммоль) додавали 1,4-діоксан (3156 мкл) і воду (789 мкл). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Суміш розбавляли ДХМ і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат упарювали і залишок очищали за допомогою Biotage Isolera™ (0-100 % етилацетат в гексані). Неочищений матеріал розчиняли в EtOH (4 мл) і додавали гідроксид паладію на вугіллі (20 % мас./мас., 111 мг, 0,158 ммоль). Реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали газоподібним воднем з кульки, потім перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш потім розбавляли етилацетатом і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат упарювали, і неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₇H₂₇N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 307,2; знайдено: 307,2.

Стадія 2 3-(4-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)-4-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл трифторметансульфонат

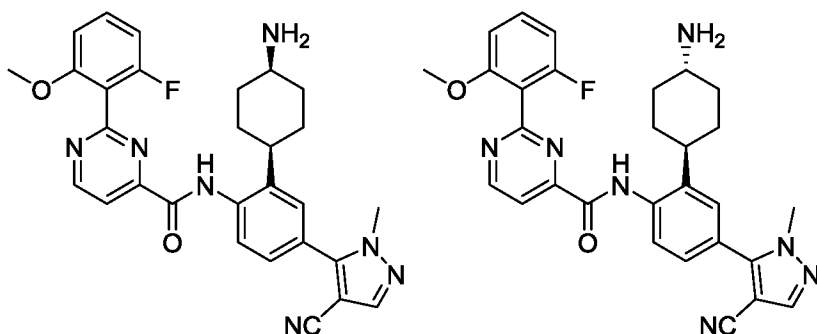


Розчин 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (64,0 мг, 0,258 ммоль), НАТУ (118 мг, 0,309 ммоль) і трет-бутил (4-(2-аміно-5-гідроксифеніл)циклогексил)карбамату (79 мг, 0,258 ммоль) в ДМФА (1289 мкл) обробляли основою Хюніга (90 мкл, 0,516 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ (20-100 % етилацетат в гексані). Проміжну сполуку розчиняли в ДХМ (3 мл) і додавали тріетиламін (71,9 мкл, 0,516 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і по краплях додавали N-фенілтрифторметансульфонімід (92 мг, 0,258 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин, а потім обробляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Фази розділяли і органічну фазу сушили над сульфатом натрію і упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ (20-100 % етилацетат в гексані) з отриманням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (68 мг, 40 %). РХ-МС розраховано для C₃₀H₃₃F₄N₄O₇S (M+H)⁺: m/z = 669,2; знайдено: 669,2.

Стадія 3 N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід і N-(2-((транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

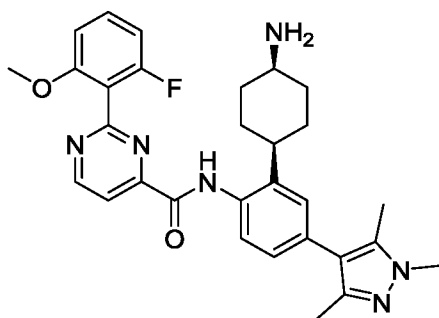
До розчину 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)ізонікотинітрилу (35,1 мг, 0,153 ммоль), DPPF-PdCl₂ (8,30 мг, 10,17 мкмоль), карбонату цезію (66,3 мг, 0,203 ммоль) і 3-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)-4-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл трифторметансульфонату (68 мг, 0,102 ммоль) додавали 1,4-діоксан (915 мкл) і воду (102 мкл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, а потім нагрівали при 90 °С протягом ночі. Суміш потім розбавляли водою і ДХМ, і фази розділяли. Органічну фазу упарювали. Залишок витримували в ТФА (1 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розбавляли MeOH і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). Обидва ізомери були успішно розділені препаративною РХ-МС. РХ-МС розраховано для C₃₀H₂₈F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 523,2; знайдено: 523,2.

Приклад 83. N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід і N-(2-((транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



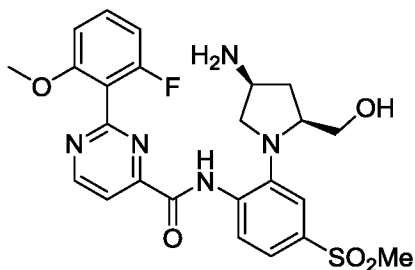
Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 82, Стадія 2, з використанням 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-4-карбонітрилу в якості реагента поєднання. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 526,2; знайдено: 526,2.

Приклад 84. N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



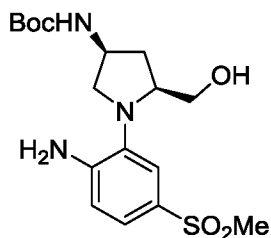
Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 82, Стадія 2, з використанням 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу в якості реагента поєднання. РХ-МС розраховано для C₃₀H₃₄FN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 529,2; знайдено: 529,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (с, 1H), 9,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,54 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,5 Гц, 3H), 7,01 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,08 (с, 1H), 2,64 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,98 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 1,87 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 1,56 (к, J = 12,5 Гц, 2H), 1,30 (к, J = 12,0, 11,4 Гц, 2H) м.д.

Приклад 85. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(метилсульфоніл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1. трет-Бутил (гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат

((3S,5S)-1-(2-аміно-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-

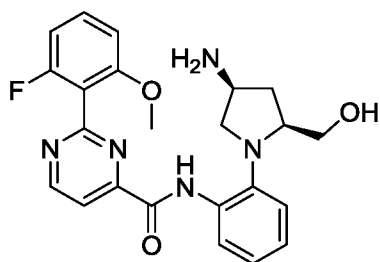


Суміш 2-фтор-4-(метилсульфоніл)-1-нітробензолу (100 мг, 0,456 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (118 мг, 0,547 ммоль) в ДМСО (1521 мкл) обробляли основою Хюніга (159 мкл, 0,912 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 1 години, потім обробляли водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Залишок розчиняли в суміші 1:1:1 ТГФ/вода/MeOH (3 мл) і обробляли залізом (102 мг, 1,825 ммоль) і хлоридом амонію (146 мг, 2,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години, потім розбавляли етилацетатом і фільтрували через пробку целіту. Фільтрат промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. Цю неочищену тверду речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₇H₂₈N₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 386,2; знайдено: 386,2.

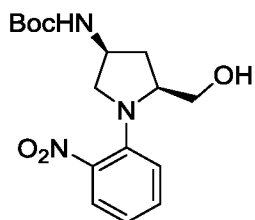
Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(метилсульфоніл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

Розчин трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-аміно-5-(метилсульфоніл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (55 мг, 0,143 ммоль) в ДМФА (476 мкл) обробляли 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоною кислотою (31,9 мг, 0,128 ммоль), НАТУ (65,1 мг, 0,171 ммоль) і основою Хюніга (49,8 мкл, 0,285 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім обробляли водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і упарювали. До неочищеного залишку додавали 4 Н HCl в діоксані і MeOH (2 мл, 1:1) і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години, потім розбавляли MeOH і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₄H₂₇N₅O₅S (M+H)⁺: m/z = 516,2; знайдено: 516,2.

Приклад 86. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



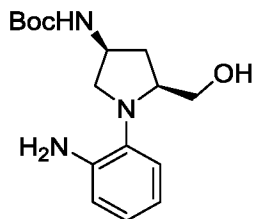
Стадія 1. трет-Бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)-1-(2-нітрофеніл)піролідін-3-іл)карбамат



Розчин 1-фтор-2-нітробензолу (30 мкл, 0,283 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-іл)карбамату (61,3 мг, 0,283 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) обробляли тріетиламіном (59,3 мкл, 0,425 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали in vacuo. Отриманий

неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{12}H_{16}N_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$) $^+$: $m/z = 282,1$; знайдено 282,2.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-амінофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат



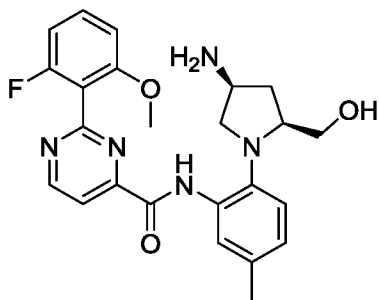
5

Суміш трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)-1-(2-нітрофеніл)піролідин-3-іл)карбамату (70 мг, 0,207 ммоль), заліза (57,9 мг, 1,037 ммоль) і хлориду амонію (67 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (2 мл), воді (2 мл) і метанолі (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури її фільтрували через пробку целіту і розбавляли ДХМ. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинники упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{16}H_{26}N_3O_3$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 308,2$; знайдено: 308,2.

Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

НАТУ (74,2 мг, 0,195 ммоль) додавали до розчину трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-амінофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (40 мг, 0,130 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (продукт з Прикладу 1, Стадія 1, 32,3 мг, 0,130 ммоль) і ДІПЕА (45,5 мкл, 0,260 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Тверду речовину розчиняли в ТФА і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім його розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для $C_{23}H_{25}FN_5O_3$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 438,2$; знайдено: 438,2. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,61 – 10,48 (с, 1H), 9,34 – 9,19 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,21 – 8,11 (м, 2H), 7,95 – 7,80 (уш, 2H), 7,60 – 7,49 (тд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,33 (дд, J = 6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,25 – 7,15 (м, 2H), 7,11 – 7,03 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,93 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 3,79 – 3,74 (с, 3H), 3,75 – 3,62 (м, 2H), 3,37 – 3,16 (м, 4H), 2,43 – 2,31 (м, 1H), 1,87 – 1,74 (дт, J = 13,4, 5,1 Гц, 1H) м.д.

Приклад 87. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-метилфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

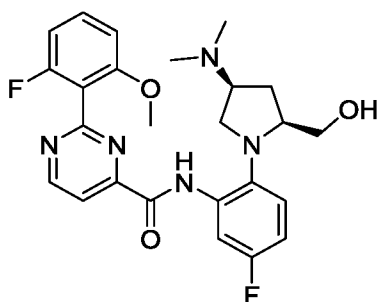


35

Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 6, з використанням 1-фтор-4-метил-2-нітробензолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{24}H_{27}FN_5O_3$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 452,2$; знайдено: 452,2.

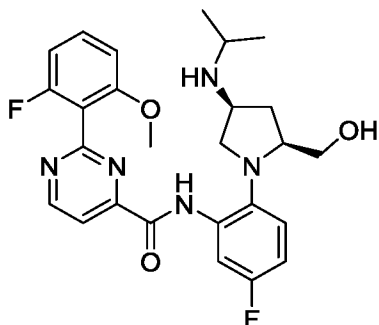
Приклад 88. N-(2-((2S,4S)-4-(диметиламіно)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

40



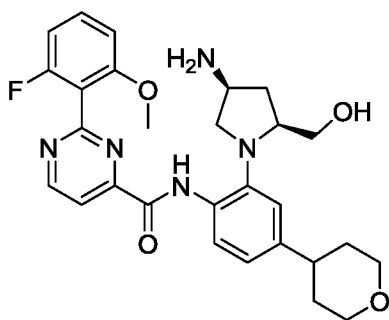
Тріацетоксиборгідрід натрію (9 мг, 0,044 ммоль) додавали до розчину формальдегіду (1,4 мг, 0,044 ммоль), оцтової кислоти (2,51 мкл, 0,044 ммоль) і N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (Приклад 6, 10 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинник упарювали, реакційну суміш розбавляли CH₃CN і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₅H₂₈F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 484,2; знайдено: 484,2.

Приклад 89. N-(5-фтор-2-((2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(ізопропіламіно)піролідін-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



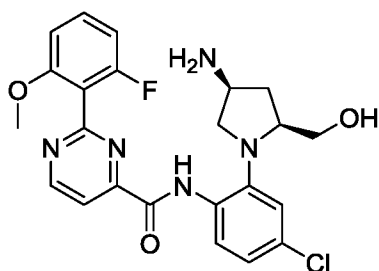
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних в Прикладі 88, з використанням ацетону замість формальдегіду в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₆H₃₀F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 498,2; знайдено: 498,1.

Приклад 90. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



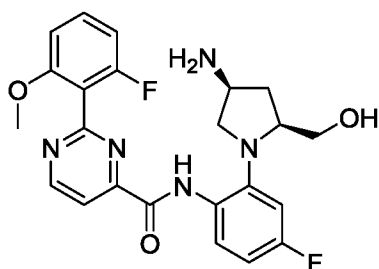
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 49, з використанням 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану замість 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₃FN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 522,2; знайдено: 522,2.

Приклад 91. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



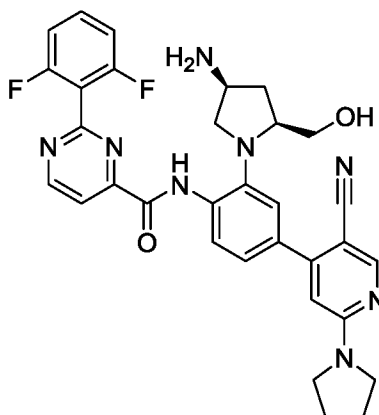
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 6, з використанням 4-хлор-2-фтор-1-нітробензолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{23}H_{24}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 472,2; знайдено: 472,3.

Приклад 92. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

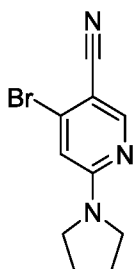


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 6, з використанням 2,4-дифтор-1-нітробензолу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456,2; знайдено: 456,3.

Приклад 93. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(5-ціано-2-(піролідін-1-іл)піридин-4-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід



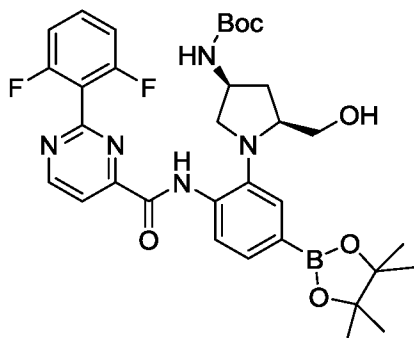
Стадія 1 4-Бром-6-(піролідін-1-іл)нікотинонітрил



Розчин 4-бром-6-хлорнікотинонітрилу (200 мг, 0,920 ммоль) і піролідину (327 мг, 4,60 ммоль) в 2-пропанолі (2 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 годин. Потім розчинник упарювали

під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{10}H_{11}BrN_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 252,0; знайдено: 252,0.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат

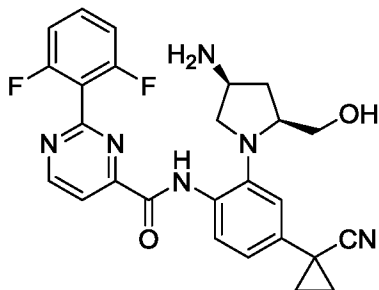


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладах 46 і 41, з використанням (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти замість (2-фтор-6-метоксифеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{33}H_{41}BF_2N_5O_6$ ($M+H$)⁺: m/z = 652,3; знайдено: 652,2.

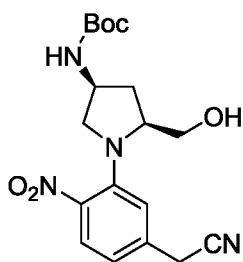
Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(5-ціано-2-(піролідин-1-іл)піридин-4-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 46, Стадія 2, з використанням 4-бром-6-(піролідин-1-іл)нікотинітрилу замість 2-бромнікотинітрилу і трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату замість трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{32}H_{31}F_2N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 597,3; знайдено: 597,2.

Приклад 94. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(1-ціаноциклопропіл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

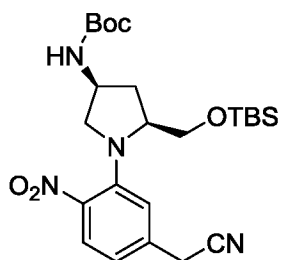


Стадія 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(5-(ціанометил)-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамат



Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 6, з використанням 2-(3-фтор-4-нітрофеніл)ацетонітрилу замість 1,4-дифтор-2-нітробензолу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{14}H_{17}N_4O_5$ ($M-C_4H_8+H$)⁺: m/z = 321,1; знайдено: 321,1.

Стадія 2. трет-Бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-(5-(ціанометил)-2-нітрофеніл)піролідин-3-іл)карбамат



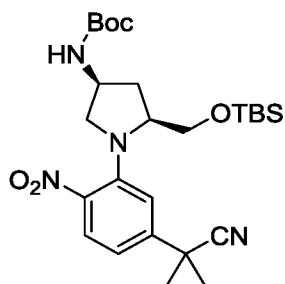
5

трет-Бутилхлордиметилсилан (0,054 г, 0,359 ммоль) додавали до розчину 1H-імідазолу (0,024 г, 0,359 ммоль) і трет-бутил ((3S,5S)-1-(5-(ціанометил)-2-нітрофеніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату (0,090 г, 0,239 ммоль) в 1 мл ДХМ. Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 2 годин додавали воду і продукт екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₂₀H₃₁N₄O₅Si (M-C₄H₈+H)⁺: m/z = 435,2; знайдено: 435,2.

10

Стадія 3. трет-Бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-(5-(1-ціаноциклопропіл)-2-нітрофеніл)піролідин-3-іл)карбамат

15



Розчин трет-бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-(5-(ціанометил)-2-нітрофеніл)піролідин-3-іл)карбамату (0,120 г, 0,245 ммоль) в 1 мл ДМФА обробляли 1,2-диброметаном (0,046 г, 0,245 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі і потім обробляли гібридом натрію (0,120 г, 5,00 ммоль). Суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Його використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₂₂H₃₃N₄O₅Si (M-C₄H₈+H)⁺: m/z = 461,2; знайдено: 461,2.

20

25

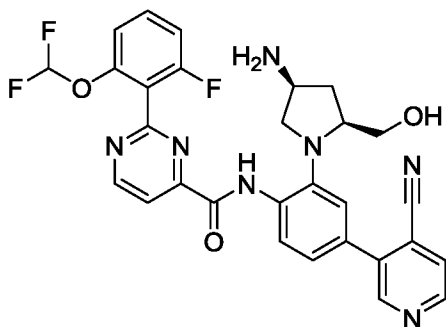
Стадія 4 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(1-ціаноциклопропіл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, з використанням (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти замість (2-фтор-6-метоксифеніл)боронової кислоти і трет-бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-(5-(1-ціаноциклопропіл)-2-нітрофеніл)піролідин-3-іл)карбамату замість (1R,4R)-трет-бутил 5-(4-фтор-2-нітрофеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₆H₂₅F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 491,2; знайдено: 491,1.

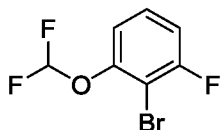
30

35

Приклад 95. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1 2-Бром-1-(дифторметокси)-3-фторбензол

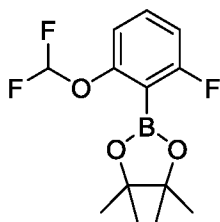


5

Суміш 2-бром-3-фторфенолу (0,865 г, 4,53 ммоль), хлордифторацетату натрію (4,14 г, 27,2 ммоль) і карбонату цезію (4,43 г, 13,59 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемішували при 100 °С протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ з отриманням бажаного продукту.

10

Стадія 2 2-(2-(Дифторметокси)-6-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



15

Розчин 2-бром-1-(дифторметокси)-3-фторбензолу (400 мг, 1,660 ммоль) в ТГФ (10 мл) обробляли $n\text{-BuLi}$ 1,6 М (1,72 мл, 4,32 ммоль) при -78 °С. Після перемішування протягом 1 години додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,02 мл, 4,98 ммоль) і потім суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 6 годин. До суміші додавали EtOAc (50 мл) і воду (30 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і розчинники упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

20

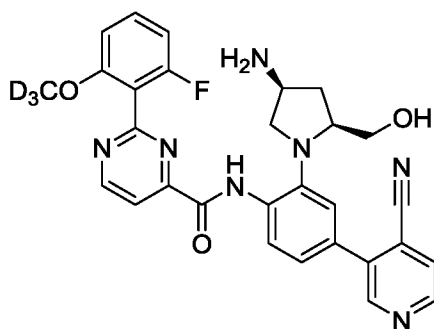
Стадія 3 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

25

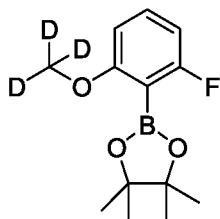
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 63, з використанням 2-(2-(дифторметокси)-6-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 576,2; знайдено: 576,3.

Приклад 96. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси- d_3)феніл)піримідин-4-карбоксамід

30



Стадія 1 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



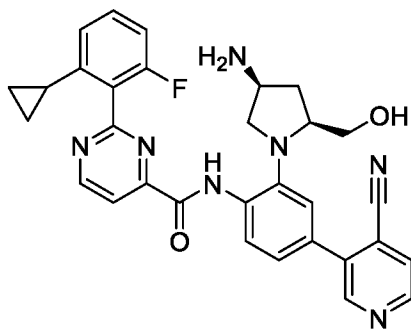
5

Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 69, виходячи з 3-фторфенолу замість 3-фтор-4-метилфенолу. РХ-МС розраховано для $C_{13}H_{16}D_3BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 256,2; знайдено: 256,2.

10 Стадія 2 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід

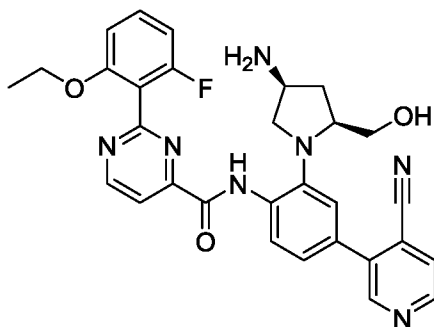
Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 63, з використанням 2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{29}H_{24}D_3FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 543,2; знайдено: 543,3.

15 Приклад 97. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід



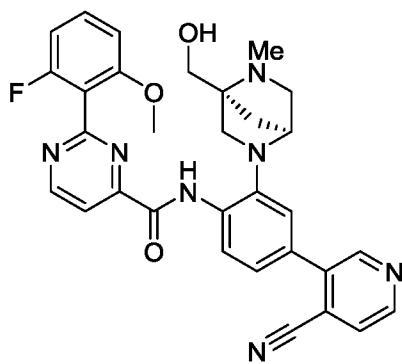
20 Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 63, з використанням 2-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{31}H_{29}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 550,2; знайдено: 550,3.

25 Приклад 98. N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-етокси-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід

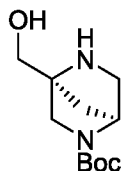


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 63, з використанням (2-етокси-6-фторфеніл)боронової кислоти замість (2,6-дифторфеніл)боронової кислоти в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 554,2; знайдено: 554,3.

Приклад 99. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

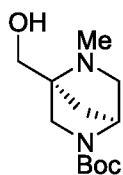


Стадія 1. трет-Бутил (1S,4S)-4-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



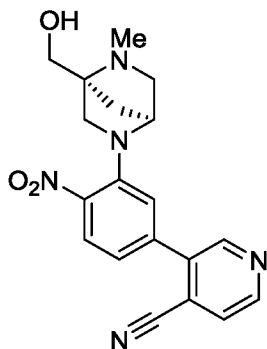
В реакційну посудину Parr завантажували трет-бутил (1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-(4-метоксибензил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (отриманий зміною методики, описаної в Ivon, Y. et.al. Synthesis 2015, 47, 1123-1130) (25 мг, 0,072 ммоль), Pd/C (10 % волога підкладка, тип Degussa, 7,7 мг) з подальшим додаванням MeOH (7,2 мл) і реакційну суміш вакуумували і знову заповнювали 3 рази газоподібним азотом з подальшим одним вакуумуванням, а потім заповненням газоподібним воднем до 25 фунт/кв. дюйм (172 кПа). Посудину струшували протягом 6 годин під тиском водню, через цей час розчин фільтрували через целіт і розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для $C_{11}H_{21}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 229,2; знайдено 229,2.

Стадія 2. трет-Бутил (1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



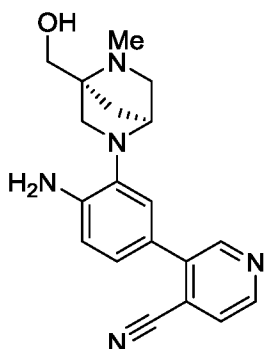
Розчин трет-бутил (1S,4S)-4-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (16,5 мг, 0,072 ммоль) в CH₃CN (200 мкл) і H₂O (50 мкл) обробляли формальдегідом (37 % мас. в H₂O, 16,1 мкл, 0,217 ммоль) і триацетоксиборгідридом натрію (31 мг, 0,145 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім розбавляли CH₂Cl₂, промивали насич. водн. розчином NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₁₂H₂₃N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 243,2; знайдено 243,2.

Стадія 3 3-(3-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрил



Суміш трет-бутил (1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (17 мг, 0,070 ммоль) і 4 М HCl/діоксан (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед упарюванням розчинника під вакуумом. Залишок потім обробляли 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилом (Проміжна сполука 1, описана між Прикладами 49 і 50, 17,1 мг, 0,070 ммоль), ДМСО (300 мкл), тріетиламіном (14,7 мкл, 0,943 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник упарювали. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₉H₂₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 366,2; знайдено 366,1.

Стадія 4 3-(4-аміно-3-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)ізонікотинонітрил



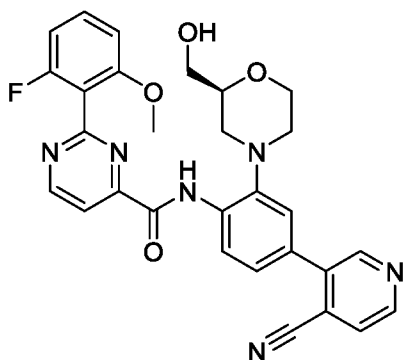
Суміш 3-(3-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу (26 мг, 0,071 ммоль), заліза (20,0 мг, 0,356 ммоль) і хлориду амонію (22,9 мг, 0,427 ммоль) в ТГФ (1 мл), H₂O (1 мл) і метанолі (1 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури її фільтрували через пробку целіту і розбавляли CH₂Cl₂. Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинники упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували для наступної стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₉H₂₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 336,2; знайдено: 336,2.

Стадія 5 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

НАТУ (20,4 мг, 0,054 ммоль) додавали до розчину 3-(4-аміно-3-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)ізонікотинонітрилу (13 мг, 0,036 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбонової кислоти (8,9 мг, 0,036 ммоль) і ДІПЕА (12,5 мкл, 0,072 ммоль) в ДМФА (300 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин, потім додавали воду і осаджений продукт збирали фільтруванням, промивали водою і сушили на повітрі. Тверду речовину розчиняли в ТФА і отриманий розчин перемішували при 60 °С протягом 10 хвилин перед упарюванням розчинника під вакуумом. Неочищений залишок потім розчиняли в ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) і водн. розчині NH₄OH (1 мл), герметизували, і розчин перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин перед упарюванням розчинника під вакуумом. Отриманий неочищений продукт потім розбавляли CH₃CN і очищали препаративною

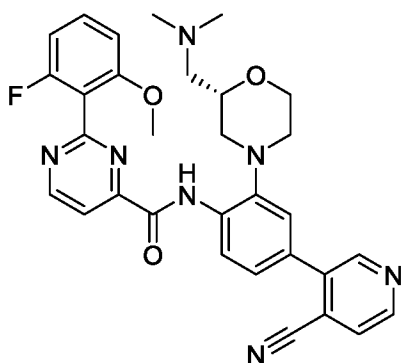
РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 566,2; знайдено: 566,2.

Приклад 100. (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

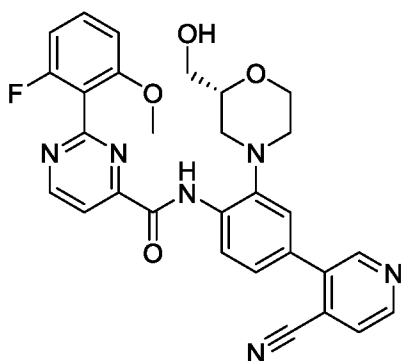


Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 51, з використанням (S)-морфолін-2-ілметанолу замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 541,2; знайдено: 541,3.

Приклад 101. (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-((диметиламіно)метил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

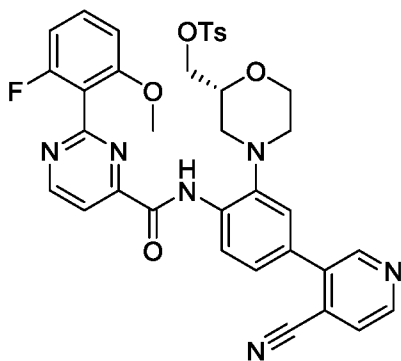


Стадія 1 (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 51, Стадії 1-3, виходячи з (R)-морфолін-2-ілметанолу замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 541,2; знайдено: 541,3.

Стадія 2 (R)-(4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)морфолін-2-іл)метил 4-метилбензолсульфонат

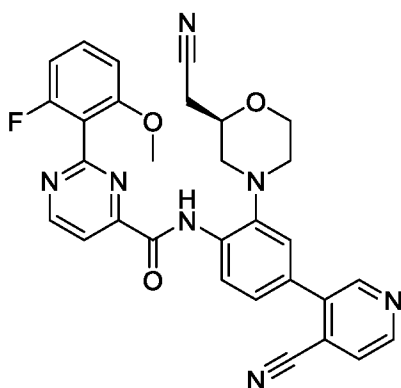


Розчин (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (100 мг, 0,185 ммоль) в CH₂Cl₂ (740 мкл) обробляли DMAP (2,3 мг, 0,018 ммоль), тріетиламіном (77 мкл, 0,555 ммоль) і TsCl (42,3 мг, 0,222 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляли EtOAc, промивали 10 % водн. розчином лимонної кислоти, насич. водн. розчином NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₃₆H₃₂FN₆O₆S (M+H)⁺: m/z = 695,2; знайдено 695,3.

Стадія 3 (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-((диметиламіно)метил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

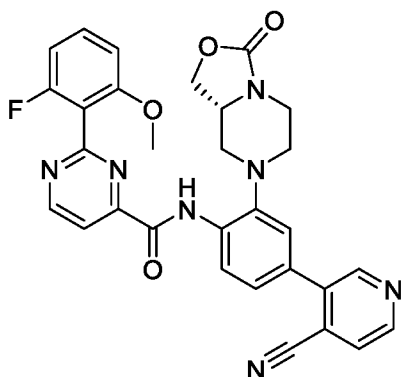
Розчин (R)-(4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)морфолін-2-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (20 мг, 0,029 ммоль) в EtOH (480 мкл) обробляли диметиламіном (461 мкл, 0,921 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Розчинник упарювали під вакуумом і отриманий залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₃₁H₃₁FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 568,2; знайдено 568,3.

Приклад 102. (R)-N-(2-(2-(ціанометил)морфоліно)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

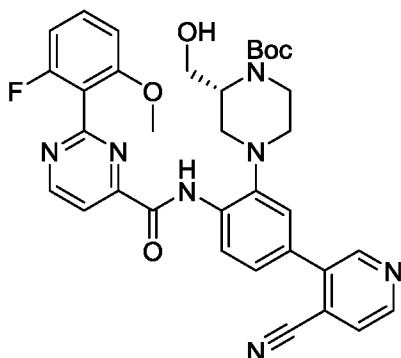


Розчин (R)-4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)морфолін-2-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (20 мг, 0,029 ммоль) в EtOH (480 мкл) обробляли ціанідом калію (5,6 мг, 0,086 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 6 годин. Розчинник упарювали під вакуумом і отриманий залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1% ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₃₀H₂₅FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 550,2; знайдено 550,2.

Приклад 103. (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-оксотетрагідро-3Н-оксазол[3,4-а]піразин-7(1Н)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

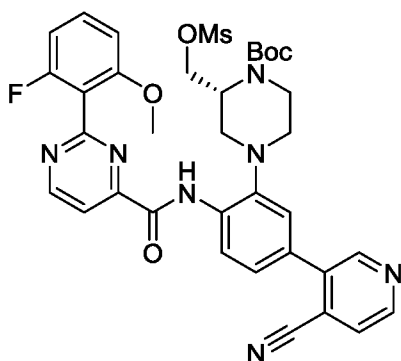


Стадія 1. трет-Бутил (R)-4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 51, Стадії 1-3, виходячи з трет-бутил (R)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₃₄H₃₅FN₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 640,3; знайдено: 640,2.

Стадія 2. трет-Бутил (R)-4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперазин-1-карбоксилат

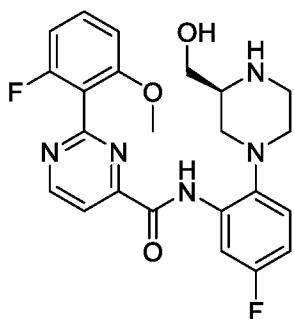


Розчин трет-бутил (R)-4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (30 мг, 0,047 ммоль) в CH₂Cl₂ (470 мкл) обробляли тріетиламіном (13,1 мкл, 0,094 ммоль) і MsCl (5,5 мкл, 0,070 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. PX-МС розраховано для C₃₅H₃₇N₇O₇S (M+H)⁺: m/z = 718,2; знайдено 718,2.

Стадія 3 (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-оксотетрагідро-3Н-оксазоло[3,4-а]піразин-7(1Н)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

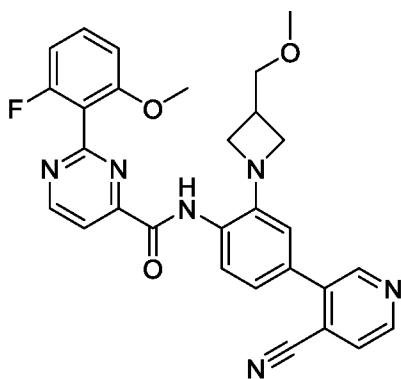
Ціанід натрію (9,2 мг, 0,142 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (R)-4-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперазин-1-карбоксилату (34 мг, 0,047 ммоль) в ДМСО (475 мкл). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури отриманий розчин розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₃₀H₂₅FN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 566,2; знайдено 566,3.

Приклад 104. (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



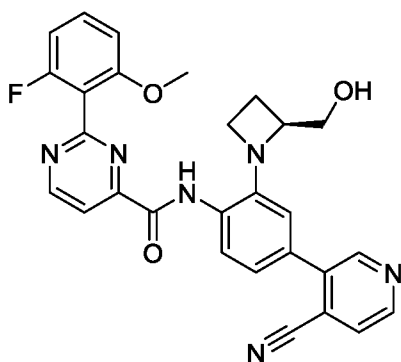
Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 6, виходячи з трет-бутил (S)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату замість трет-бутил ((3S,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл)карбамату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₃H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; знайдено: 456,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,03 – 10,69 (с, 1H), 9,48 – 9,26 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,38 – 8,21 (дд, J = 10,8, 3,0 Гц, 1H), 8,20 – 8,09 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,68 – 7,51 (тд, J = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (дд, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 7,13 – 6,96 (м, 3H), 3,83 – 3,71 (с, 3H), 3,59 – 3,18 (м, 6H), 3,15 – 2,79 (м, 4H), 2,81 – 2,69 (с, 1H).

Приклад 105. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримидин-4-карбоксамід



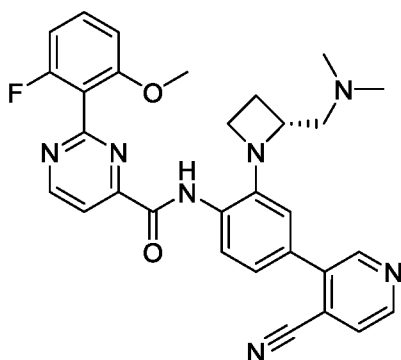
Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 51, виходячи з 3-(метоксиметил)азетидину замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₂₉H₂₆FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 525,2; знайдено: 525,2.

Приклад 106. (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

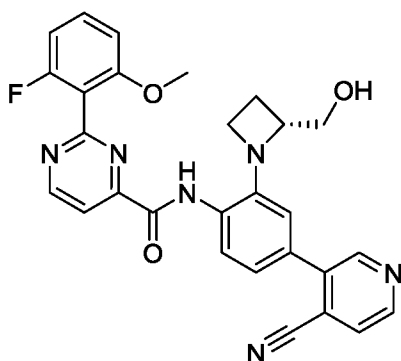


Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 51, виходячи з (S)-азетидин-2-ілметанолу замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. PX-МС розраховано для C₂₈H₂₄FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 511,2; знайдено: 511,2.

Приклад 107. (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-((диметиламіно)метил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

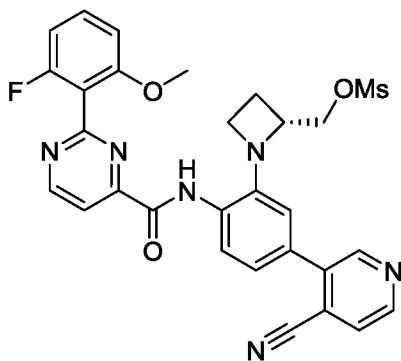


Стадія 1 (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 51, виходячи з (R)-азетидин-2-ілметанолу замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₂₄FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 511,2; знайдено: 511,2.

Стадія 2 (R)-(1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)азетидин-2-іл)метил метансульфонат

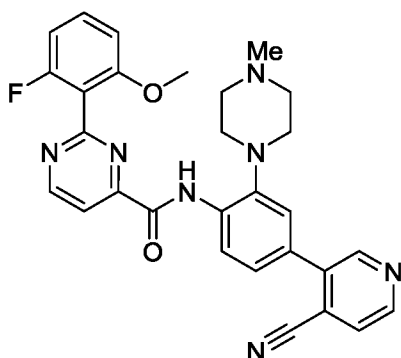


Розчин (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (50 мг, 0,098 ммоль) в CH₂Cl₂ (980 мкл) обробляли тріетиламіном (27 мкл, 0,196 ммоль) і MsCl (11,4 мкл, 0,147 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник упарювали під вакуумом. Отриманий неочищений продукт використовували в наступній реакції без очищення. РХ-МС розраховано для C₂₉H₂₆FN₆O₅S (M+H)⁺: m/z = 589,2; знайдено 589,3.

Стадія 3 (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-((диметиламіно)метил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

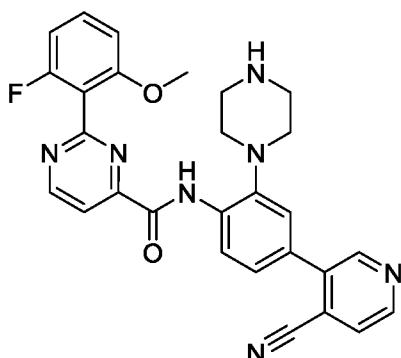
Розчин (R)-(1-(5-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)азетидин-2-іл)метил метансульфонату (20 мг, 0,034 ммоль) в EtOH (570 мкл) обробляли диметиламіном (544 мкл, 1,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник упарювали під вакуумом і отриманий залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₃₀H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 538,2; знайдено 538,2.

Приклад 108. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



Стадія 1N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

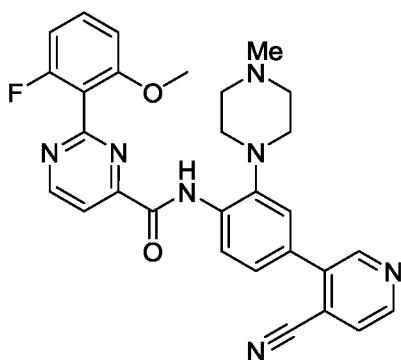
5



Цю сполуку отримували аналогічно Прикладу 51, виходячи з трет-бутил піперазин-1-карбоксилату замість (2R,5S)-трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₂₅FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 510,2; знайдено: 510,2.

10

Стадія 2 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід



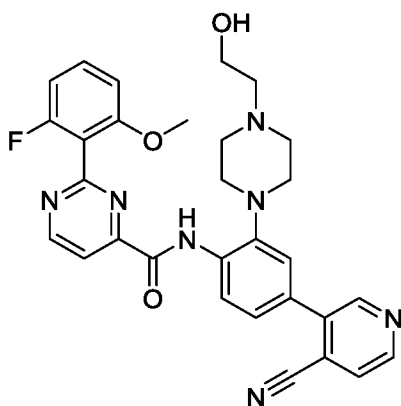
15

Розчин N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (15 мг, 0,029 ммоль) в ТГФ (980 мкл) обробляли формальдегідом (37 % мас. в H₂O, 110 мкл, 1,47 ммоль), оцтовою кислотою (8,4 мкл, 0,147 ммоль) і триацетоксиборгідридом натрію (12,5 мг, 0,059 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім розчинник упарювали під вакуумом і отриманий залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₂₉H₂₇FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 524,2; знайдено 524,2.

20

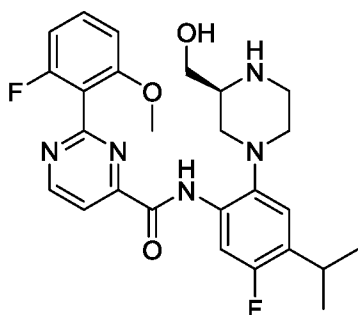
25

Приклад 109. N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

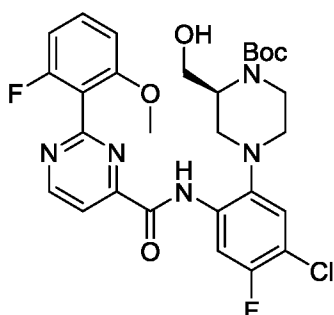


Розчин N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксаміду (15 мг, 0,029 ммоль) в ТГФ (980 мкл) обробляли 2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)ацетальдегідом (34 мкл, 0,177 ммоль), оцтовою кислотою (5,0 мкл, 0,088 ммоль) і тріацетоксиборгідрідом натрію (12,5 мг, 0,059 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції додавали 4 М НСІ/діоксан (1 мл) і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 30 хвилин. Потім розчинник упарювали під вакуумом і отриманий залишок розбавляли ацетонітрилом і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). C₃₀H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,2; знайдено 554,4.

Приклад 110. (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

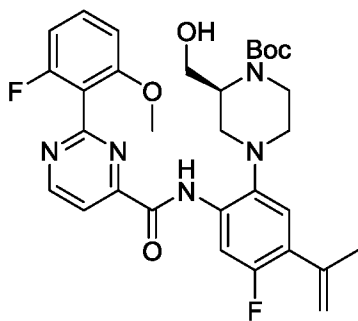


Стадія 1. трет-Бутил (S)-4-(5-хлор-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат



Цю сполуку отримували відповідно до методик, описаних у Прикладі 41, з використанням 1-хлор-2,5-дифтор-4-нітробензолу замість 3-(3-фтор-4-нітрофеніл)ізонікотинонітрилу в якості вихідного матеріалу. РХ-МС розраховано для C₂₈H₃₁ClF₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 590,2; знайдено: 590,2.

Стадія 2. трет-Бутил (S)-4-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(проп-1-ен-2-іл)феніл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат



До суміші трет-бутил (S)-4-(5-хлор-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (20 мг, 0,034 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (9,6 мкл, 0,051 ммоль), Xphos Pd G2 (2,7 мг, 3,4 мкмоль) і трьохосновного фосфату калію (14,4 мг, 0,068 ммоль) додавали 1,4-діоксан (500 мкл) і H₂O (100 мкл) і реакційну колбу вакуумували, знову заповнювали азотом, потім перемішували при 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинники упарювали під вакуумом і неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera™ (0-100 % етилацетат в гексані) з отриманням бажаного продукту. PX-МС розраховано для C₃₁H₃₆F₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 596,3; знайдено: 596,3.

Стадія 3 (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід

Паладій на вугіллі (10 % волога підкладка, тип Degussa, 3,6 мг) додавали до розчину трет-бутил (S)-4-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)-5-(проп-1-ен-2-іл)феніл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (20 мг, 0,034 ммоль) в метанолі (1,1 мл). Реакційну колбу з'єднували з балоном з воднем, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім каталізатор відфільтровували, розчинник упарювали під вакуумом і додавали ТФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім розбавляли CH₃CN і водою, і очищали препаративною РХ-МС (колонка XBridge C18, елюювання градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,1 % ТФА, при швидкості потоку 60 мл/хв). РХ-МС розраховано для C₂₆H₃₀F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 498,2; знайдено: 498,3.

Приклад А. Аналіз зв'язування Кінази НРК1

Готували базовий розчин 1мМ тестованої сполуки в ДМСО. Планшет зі сполуками готували шляхом 3-кратних і 11-точкових серійних розведень. 0,1 мкл сполуки в ДМСО переносили з планшета зі сполуками на білі 384-лункові полістиролові планшети. Буфер для аналізу містив 50 мМ HEPES, рН 7,5, 0,01 % Tween-20, 5 мМ MgCl₂, 0,01 % БСА і 5 мМ DTT. 5 мкл 4 нМ активного НРК1 (SignalChem M23-11G), приготованого в буфері, додавали на цей планшет. Концентрацію ферменту розраховували на основі наданої базової концентрації, що повідомляється постачальником. Додавали 5 мкл 18 нМ tracer 222 (ThermoFisher PV6121) і 4 нМ антитіла LanthaScreen Eu-Anti GST (ThermoFisher PV5595). Через одну годину інкубації при 25 °C планшети зчитували на рідері PHERAstar FS (BMG Labtech). Визначали значення Кі.

Сполуки за цим винаходом, як проілюстровано в Прикладах, показували значення Кі в наступних діапазонах: + = Кі ≤ 100 нМ; ++ = 100 нМ < Кі ≤ 500 нМ; +++ = 500 нМ < Кі ≤ 5000 нМ.

Таблиця 1

Приклад	Кі, нМ
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++
6	+
7	+
8	+++
9	+++
10	+
11	+

Таблиця 1

Приклад	Ki, нМ
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	++
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	++
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+

Таблиця 1

Приклад	Ki, нМ
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	++
79, пік 1	+
79, пік 2	+
80	+
81	+
82, пік 1	+
82, пік 2	+
83, пік 1	+
83, пік 2	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+

Приклад В. Аналіз HTRF p-SLP76S376

Одна або більше сполук за цим винаходом можуть бути протестовані з використанням аналізу HTRF p-SLP76S376, описаного в такий спосіб. Клітини Jurkat (культивовані в середовищі RPMI1640 з 10 % ФБС) збирали і центрифугували, а потім ресуспендували у відповідному середовищі при 3×10^6 клітин/мл. Ці клітини Jurkat (35 мкл) розподіляли в кожному лунку 384-лункового планшета. Тестовані сполуки розбавляли клітинним культуральним середовищем в 40-кратному розведенні (додавання 39 мкл клітинного культурального

середовища до 1 мкл сполуки). Ці клітини Jurkat в лунковому планшеті обробляли тестованими сполуками при різних концентраціях (додавання 5 мкл розведеної сполуки до 35 мкл клітин Jurkat і починаючи з 3 мкМ з розведенням 1:3) протягом 1 години при 37 °С, 5 % CO₂), з наступною обробкою анти-CD3 (5 мкг/мл, клон ОКТ3) протягом 30 хвилин. Готували розведення 1:25 100х блокуючого реагента (з набору р-SLP76 ser376HTRF) з 4xLysis Buffer (LB) і в кожну лунку додавали 15 мкл буфера 4xLB з блокуючим реагентом і інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин при обережному струшуванні. Клітинний лізат (16 мкл) додавали на білий планшет Greiner, обробляли реагенти р-SLP76 ser376HTRF (2 мкл донора, 2 мкл акцептора) і інкубували при 4 °С протягом ночі. Гомогенну флуоресценцію з роздільністю за часом (HTRF) вимірювали на рідері PHERAstar на наступний день. Визначення IC₅₀ проводили шляхом апроксимації кривої відсотка інгібування від логарифму концентрації інгібітору із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0.

Приклад С. Виділення Т Клітин CD4 + або CD8 + і Вимірювання Цитокінів

У здорових донорів брали зразки крові. Т Клітини CD4 + або CD8 + виділяли шляхом негативного відбору з використанням наборів збагачення CD4 + або CD8 + (lifetech, USA). Чистоту ізольованих Т Клітин CD4 + або CD8 + визначали проточною цитометрією і, як правило, вона становила > 80 %. Клітини культивували в середовищі RPMI 1640 з додаванням 10 % ФТС, глутаміну і антибіотиків (Invitrogen Life Technologies, USA). Для вимірювання цитокінів клітини Jurkat або первинні Т-клітини CD4 + або CD8 + висівали при 200 тис. клітин/лунку і стимулювали протягом 24 годин з гранулами анти-CD3/анти-CD28 в присутності або у відсутності тестованих сполук при різних концентраціях. 16 мкл супернатантів потім переносили на білий планшет виявлення і аналізували за допомогою наборів для аналізу IL2 або IFN γ людини (Cisbio).

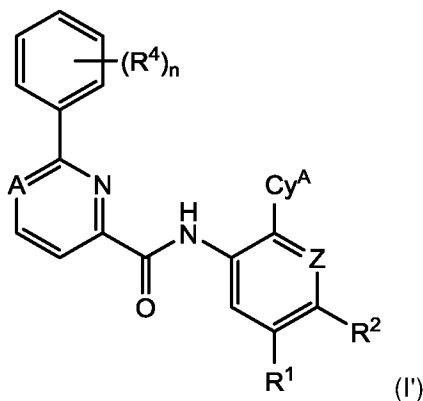
Приклад D. Аналіз Treg

Одна або більше сполук можуть бути протестовані з використанням аналізу проліферації регуляторних Т-клітин, описаного в такий спосіб. Первинні CD4+/CD25- Т-клітини і регуляторні CD4+/CD25+ Т-клітини виділяли від взятих у людини мононуклеарних клітин периферичної крові, використовуючи виділений комплект від Thermo Fisher Scientific (11363D). CD4+/CD25- Т-клітини помічали CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554) відповідно до протоколу, наданого постачальником. Мічені CFSE Т-клітини і CD4+/CD25+ регуляторні Т-клітини ресуспендували при концентрації 1×10⁶ клітин/мл в середовищі RPMI-1640. 100 мкл мічених CFSE Т-клітин змішували з або без 50 мкл CD4+/CD25+ регуляторних Т-клітин, обробляли 5 мкл анти-CD3/CD28 гранул (Thermo Fisher Scientific, 11132D) і різні концентрації сполук розбавляли в 50 мкл середовища RPMI-1640. Змішані популяції клітин культивували протягом 5 днів (37 °С, 5 % CO₂) і проліферацію мічених CFSE Т-клітин аналізували за допомогою BD LSRFortessa X-20 з використанням каналу FITC на 5-й день.

Різні модифікації винаходу, на додаток до описаних в цьому документі, стануть очевидними фахівцям в цій області техніки з вищенаведеного опису. Також мається на увазі, що такі модифікації входять в обсяг прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, зокрема, без обмеження всі патенти, патентні заявки і публікації, наведені в цій заявці, включені в цей документ в якості посилання в усій повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I')



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Су^A являє собою С₃₋₁₂циклоалкіл або 4-12-членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₂циклоалкіл і 4-12-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^A;

A являє собою N або CR¹⁶;

R¹⁶ вибраний з H, D, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, OR^{a16}, SR^{a16}, C(O)R^{b16}, C(O)NR^{c16}R^{d16}, C(O)OR^{a16}, OC(O)R^{b16}, OC(O)NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}C(O)R^{b16}, NR^{c16}C(O)OR^{a16}, NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}S(O)R^{b16}, NR^{c16}S(O)₂R^{b16}, NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}, S(O)R^{b16}, S(O)NR^{c16}R^{d16}, S(O)₂R^{b16}, S(O)₂NR^{c16}R^{d16} і BR^{h16}Rⁱ¹⁶; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл і C₂₋₆алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

R¹ вибраний з H, D, галогену, CN, C₁₋₆алкілу, OR^{a15} і NR^{c15}R^{d15}; де зазначений C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

R² вибраний з H, D, Су², C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NOR^a)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, S(O)₂NR^cR^d і BR^hRⁱ; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл і C₂₋₆алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;

Су² вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;

Z являє собою N або CR³;

R³ вибраний з H, D, Су³, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOR^{a4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} і BR^{h4}Rⁱ⁴; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл і C₂₋₆алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³;

Су³ вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³;

кожен R⁴ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, OC(O)R^{b8}, OC(O)NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(O)R^{b8}, NR^{c8}C(O)OR^{a8}, NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(=NR^{e8})R^{b8}, C(=NOR^{a8})R^{b8}, C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}S(O)R^{b8}, NR^{c8}S(O)₂R^{b8}, NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)₂R^{b8}, S(O)₂NR^{c8}R^{d8} і BR^{h8}Rⁱ⁸; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁵;

кожен R⁵ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9},

$C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ і $BR^{h9}R^{i9}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілен і 5-10-членний гетероарил- C_{1-3} алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

кожен R^6 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$ і $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^A вибраний з H, D, Cu^1 , C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, NO_2 , OR^{a11} , SR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NOR^{a11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ і $BR^{h11}R^{i11}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

Cu^1 вибраний з C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

кожен R^7 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілену, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілену, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкілену, галогену, D, CN, NO_2 , OR^{a12} , SR^{a12} , $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NOR^{a12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ і $BR^{h12}R^{i12}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілен і 5-10-членний гетероарил- C_{1-3} алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^8 ;

кожен R^8 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілену, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілену, 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкілену, галогену, D, CN, OR^{a13} , SR^{a13} , $C(O)R^{b13}$, $C(O)NR^{c13}R^{d13}$, $C(O)OR^{a13}$, $NR^{c13}R^{d13}$, $NR^{c13}C(O)R^{b13}$, $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$, $NR^{c13}S(O)R^{b13}$, $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$, $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$, $S(O)R^{b13}$, $S(O)NR^{c13}R^{d13}$, $S(O)_2R^{b13}$, $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ і $BR^{h13}R^{i13}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілен і 5-10-членний гетероарил- C_{1-3} алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^9 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a14} , SR^{a14} , $C(O)R^{b14}$, $C(O)NR^{c14}R^{d14}$, $C(O)OR^{a14}$, $NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}C(O)R^{b14}$, $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$, $NR^{c14}S(O)R^{b14}$, $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$, $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$, $S(O)R^{b14}$, $S(O)NR^{c14}R^{d14}$, $S(O)_2R^{b14}$ і $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^{10} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілену, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілену, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

- 5-10-членного гетероарил-С₁-залкілену, галогену, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} і BR^{h1}Rⁱ¹; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-10циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆-10арил, 5-10-членний гетероарил, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁-залкілен, С₆-10арил-С₁-залкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁-залкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹¹;
- кожен R¹¹ незалежно вибраний з С₁-6алкілу, С₂-6алкенілу, С₂-6алкінілу, С₁-6галогеналкілу, С₃-10циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆-10арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁-залкілену, С₆-10арил-С₁-залкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁-залкілену, галогену, D, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} і BR^{h2}Rⁱ²; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-10циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆-10арил, 5-10-членний гетероарил, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁-залкілен, С₆-10арил-С₁-залкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁-залкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹²;
- кожен R¹² незалежно вибраний з С₁-6алкілу, С₂-6алкенілу, С₂-6алкінілу, С₁-6галогеналкілу, С₃-6циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-6циклоалкіл, С₆-10арил, 5-10-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;
- кожен R¹³ незалежно вибраний з С₁-6алкілу, С₂-6алкенілу, С₂-6алкінілу, С₁-6галогеналкілу, С₃-10циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆-10арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁-залкілену, С₆-10арил-С₁-залкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁-залкілену, галогену, D, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOR^{a5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і BR^{h5}Rⁱ⁵; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-10циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆-10арил, 5-10-членний гетероарил, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁-залкілен, С₆-10арил-С₁-залкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁-залкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁴;
- кожен R¹⁴ незалежно вибраний з С₁-6алкілу, С₂-6алкенілу, С₂-6алкінілу, С₁-6галогеналкілу, С₃-10циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆-10арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁-залкілену, С₆-10арил-С₁-залкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁-залкілену, галогену, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6} і BR^{h6}Rⁱ⁶; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-10циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆-10арил, 5-10-членний гетероарил, С₃-10циклоалкіл-С₁-залкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁-залкілен, С₆-10арил-С₁-залкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁-залкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁵;
- кожен R¹⁵ незалежно вибраний з С₁-6алкілу, С₂-6алкенілу, С₂-6алкінілу, С₁-6галогеналкілу, С₃-6циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, NR^{c7}S(O)R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7} і S(O)₂NR^{c7}R^{d7}; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-6циклоалкіл, С₆-10арил, 5-10-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;
- кожен з R^a, R^c і R^d незалежно вибраний з H, С₁-6алкілу, С₂-6алкенілу, С₂-6алкінілу, С₁-6галогеналкілу, С₃-10циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆-10арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені С₁-6алкіл, С₂-6алкеніл, С₂-6алкініл, С₃-10циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆-10арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;
- або будь-які R^c і R^d, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або

[illegible]

[illegible]

[illegible]

замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен з R^{h16} і R^{i16} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;

або будь-які R^{h16} і R^{i16} , приєднані до одного атому В, являють собою C_{2-3} діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу,

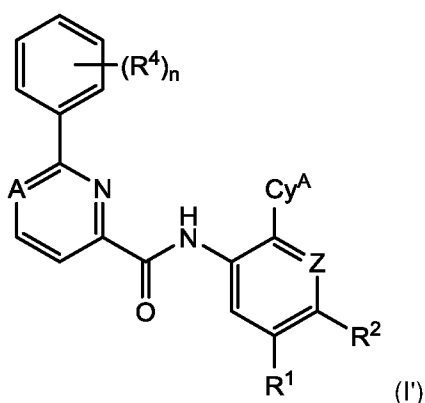
5 необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу; і

кожен R^9 незалежно вибраний з OH, NO_2 , CN, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-2} алкілену, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} залкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-6} залкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкілу, ціано- C_{1-3} алкілу, H_2N - C_{1-3} алкілу, аміно, C_{1-6} алкіламіно, ді(C_{1-6} алкіл)аміно, тіо, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілсульфінілу, C_{1-6} алкілсульфонілу, карбамоїлу, C_{1-6} алкілкарбамоїлу, ді(C_{1-6} алкіл)карбамоїлу, карбокси, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкоксикарбонілу, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, C_{1-6} алкілсульфоніламіно, аміноссульфонілу, C_{1-6} алкіламіноссульфонілу, ді(C_{1-6} алкіл)аміноссульфонілу,

аміноссульфоніламіно, C_{1-6} алкіламіноссульфоніламіно, ді(C_{1-6} алкіл)аміноссульфоніламіно, амінокарбоніламіно, C_{1-6} алкіламінокарбоніламіно і ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніламіно; і

15 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

2. Сполука формули (I')



20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Cy^A являє собою 4-12-членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 4-12-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^A ;

A являє собою N або CR^{16} ;

R^{16} вибраний з H, D, C_{1-6} алкілу, галогену, CN і OR^{a16} ;

R^1 вибраний з H, D, галогену, CN, C_{1-6} алкілу і OR^{a15} ; де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

R^2 вибраний з H, D, Cy^2 , C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену і CN; де зазначений C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} ;

Cy^2 вибраний з 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} ;

40 Z являє собою N або CR^3 ;

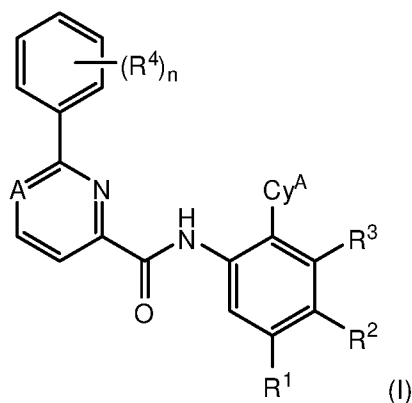
R^3 вибраний з H, D, Cy^3 , галогену і CN;

Cy^3 являє собою 6-10-членний гетероарил; де зазначений 6-10-членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S;

45 кожен R^4 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, D, CN і OR^{a8} ;

R^A вибраний з H, D, Cy^1 , C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a11} , $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ і $NR^{c11}R^{d11}$; де зазначений C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^7 ;

- Су¹ вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначений 5-10-членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;
- кожен R⁷ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, галогену, D, CN, OR^{a12} і NR^{c12}R^{d12};
- кожен R¹⁰ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₁₋₆галогеналкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} і NR^{c1}R^{d1}; де зазначені С₁₋₆алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹¹;
- кожен R¹¹ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₁₋₆галогеналкілу, галогену, D, CN і OR^{a2};
- кожен з R^{a1}, R^{c1} і R^{d1} незалежно вибраний з H, С₁₋₆алкілу, С₁₋₆галогеналкілу і С₃₋₁₀циклоалкілу; де зазначені С₁₋₆алкіл і С₃₋₁₀циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹¹;
- кожен з R^{a2}, R^{c2} і R^{d2} незалежно вибраний з H, С₁₋₆алкілу і С₁₋₆галогеналкілу;
- кожен з R^{a8}, R^{c8} і R^{d8} незалежно вибраний з H, С₁₋₆алкілу і С₁₋₆галогеналкілу;
- кожен з R^{a11}, R^{c11} і R^{d11} незалежно вибраний з H, С₁₋₆алкілу і С₁₋₆галогеналкілу; де зазначений С₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;
- кожен з R^{a12}, R^{c12} і R^{d12} незалежно вибраний з H, С₁₋₆алкілу і С₁₋₆галогеналкілу;
- кожен з R^{a15}, R^{c15} і R^{d15} незалежно вибраний з H, С₁₋₆алкілу і С₁₋₆галогеналкілу; де зазначений С₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;
- R^{a16} незалежно вибраний з H і С₁₋₆алкілу;
- кожен R⁹ незалежно вибраний з OH, CN, галогену, С₁₋₆алкілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆галогеналкокси, аміно, С₁₋₆алкілтіо, С₁₋₆алкілсульфонілу; і
- n дорівнює 0, 1, 2 або 3.
3. Сполука формули (I)



- або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
- Су^A являє собою С₃₋₁₂циклоалкіл або 4-12-членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 4-12-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₂циклоалкіл і 4-12-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^A;
- A являє собою N або CF;
- R¹ вибраний з H, D, галогену, CN, С₁₋₆алкілу, OR^{a15} і NR^{c15}R^{d15}; де зазначений С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;
- R² вибраний з H, D, Су², С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NOR^a)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, S(O)₂NR^cR^d і BR^hRⁱ; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл і С₂₋₆алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;
- Су² вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу і 5-10-членного

гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;

R³ вибраний з H, D, Су³, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOR^{a4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} і BR^{h4}Rⁱ⁴; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл і С₂₋₆алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³;

Су³ вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³;

кожен R⁴ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, OC(O)R^{b8}, OC(O)NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(O)R^{b8}, NR^{c8}C(O)OR^{a8}, NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(=NR^{e8})R^{b8}, C(=NOR^{a8})R^{b8}, C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}S(O)R^{b8}, NR^{c8}S(O)₂R^{b8}, NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)₂R^{b8}, S(O)₂NR^{c8}R^{d8} і BR^{h8}Rⁱ⁸; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁵;

кожен R⁵ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9} і BR^{h9}Rⁱ⁹; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁶;

кожен R⁶ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₆циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(O)R^{b10}, NR^{c10}C(O)OR^{a10}, NR^{c10}S(O)R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10} і S(O)₂NR^{c10}R^{d10}; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₆циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

R^A вибраний з H, D, Су¹, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, NO₂, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(=NR^{e11})R^{b11}, C(=NOR^{a11})R^{b11}, C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} і BR^{h11}Rⁱ¹¹; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл і С₂₋₆алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

Су¹ вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де

утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

5 кожен R⁷ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, NO₂, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(O)R^{b12}, NR^{c12}C(O)OR^{a12}, NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(=NR^{e12})R^{b12}, C(=NOR^{a12})R^{b12}, C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}S(O)R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} і BR^{h12}Rⁱ¹²; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁸;

кожен R⁸ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, OR^{a13}, SR^{a13}, C(O)R^{b13}, C(O)NR^{c13}R^{d13}, C(O)OR^{a13}, NR^{c13}R^{d13}, NR^{c13}C(O)R^{b13}, NR^{c13}C(O)OR^{a13}, NR^{c13}S(O)R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}, S(O)R^{b13}, S(O)NR^{c13}R^{d13}, S(O)₂R^{b13}, S(O)₂NR^{c13}R^{d13} і BR^{h13}Rⁱ¹³; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

кожен R⁹ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₆циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a14}, SR^{a14}, C(O)R^{b14}, C(O)NR^{c14}R^{d14}, C(O)OR^{a14}, NR^{c14}R^{d14}, NR^{c14}C(O)R^{b14}, NR^{c14}C(O)OR^{a14}, NR^{c14}S(O)R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}, S(O)R^{b14}, S(O)NR^{c14}R^{d14}, S(O)₂R^{b14} і S(O)₂NR^{c14}R^{d14}; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₆циклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

кожен R¹⁰ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} і BR^{h1}Rⁱ¹; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹¹;

кожен R¹¹ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С₆₋₁₀арилу, 5-10-членного гетероарилу, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілену, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілену, 5-10-членного гетероарил-С₁₋₃алкілену, галогену, D, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} і BR^{h2}Rⁱ²; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкіл-С₁₋₃алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл-С₁₋₃алкілен, С₆₋₁₀арил-С₁₋₃алкілен і 5-10-членний гетероарил-С₁₋₃алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹²;

кожен R¹² незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₃₋₆циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₃₋₆циклоалкіл, С₆₋₁₀арил, 5-10-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками,

- незалежно вибраними з R^9 ;
кожен R^{13} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілену, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілену,
- 5 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкілену, галогену, D, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOR^{a5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $BR^{h5}R^{i5}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілен і 5-10-членний гетероарил- C_{1-3} алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{14} ;
- 10 кожен R^{14} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілену, 4-10-членного гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілену, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілену,
- 15 5-10-членного гетероарил- C_{1-3} алкілену, галогену, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ і $BR^{h6}R^{i6}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-3} алкілен, 4-10-членний гетероциклоалкіл- C_{1-3} алкілен, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкілен і 5-10-членний гетероарил- C_{1-3} алкілен, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{15} ;
- 20 кожен R^{15} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ і $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил і 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;
- 30 кожен з R^a , R^c і R^d незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} ;
- 35 або будь-які R^c і R^d , приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} ;
- кожен R^b незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} ;
- 40 кожен R^e незалежно вибраний з H, CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкілтію, C_{1-6} алкілсульфонілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкіламіноссульфонілу, карбамоїлу, C_{1-6} алкілкарбамоїлу, ді(C_{1-6} алкіл)карбамоїлу, аміноссульфонілу, C_{1-6} алкіламіноссульфонілу і ді(C_{1-6} алкіл)аміноссульфонілу;
- 45 кожен з R^h і R^i незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;
- або будь-які R^h і R^i , приєднані до одного атому B, являють собою C_{2-3} діалкокси і разом з атомом B, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу;
- 50 кожен з R^{a1} , R^{c1} і R^{d1} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{11} ;
- 55 або будь-які R^{c1} і R^{d1} , приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{11} ;
- кожен R^{b1} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де
- 60

зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{11} :

5 кожн R^{e1} незалежно вибраний з H, CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₁₋₆алкіламіноссульфонілу, карбамоїлу, C₁₋₆алкілкарбамоїлу, ді(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, аміноссульфонілу, C₁₋₆алкіламіноссульфонілу і ді(C₁₋₆алкіл)аміноссульфонілу;

кожен з R^{h1} і R^{i1} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;

10 або будь-які R^{h1} і R^{h2}, приєднані до одного атому В, являють собою С₂-здіалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з С₁₋₆алкілу;

кожен з Ra^2 , Rc^2 і Rd^2 незалежно вибраний з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{12} .

або будь-які R^{e2} і R^{d2} , приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{12} ;

кожен R^{b2} незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹².

25 кожен з R^{h2} і R^{i2} незалежно вибраний з ОН і C_{1-6} алкокси;
або будь-які R^{h2} і R^{i2} , приєднані до одного атому В, являють собою C_{2-3} діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу;

30 кожен з R^{a3} , R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу і C_{1-6} галогеналкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^{b3} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу і C_{1-6} галогеналкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

35 кожен з R^{a4} , R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³:

40 або будь-які R^{C4} і R^{D4} , приєднані до гетероциклоалкільного атома N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{13} .

кожен R^{b4} незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де 45
зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³.

кожен R^{e4} незалежно вибраний з H, CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкілтію, C_{1-6} алкілсульфонілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкіламіносульфонілу, карбамоїлу, C_{1-6} алкілкарбамоїлу, ді(C_{1-6} алкіл)карбамоїлу, аміносульфонілу, C_{1-6} алкіламіносульфонілу і ді(C_{1-6} алкіл)аміносульфонілу;

кожен з R^{h4} і R^{i4} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;

55 або будь-які R^{h4} і Rⁱ⁴, приєднані до одного атому В, являють собою С₂-здіалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з С₁₋₆алкілу;

кожен з Ra^5 , Rc^5 і Rd^5 незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{14} .

або будь-які R^{c5} і R^{d5} , приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{14} ;

кожен R^{b5} незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁴;

кожен Re^5 незалежно вибраний з Н, CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілсульфонілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкіламіносουλфонілу, карбамоїлу, C_{1-6} алкілкарбамоїлу, ді(C_{1-6} алкіл)карбамоїлу, аміносулфонілу, C_{1-6} алкіламіносулфонілу і ді(C_{1-6} алкіл)аміносулфонілу;

кожен з R^{h5} і R^{l5} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} -алкокси;

15 або будь-які R^{h5} і Rⁱ⁵, приєднані до одного атому В, являють собою С₂₋₃діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з С₁₋₆алкілу;

кожен з R^{a6} , R^{c6} і R^{d6} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{15} ;

або будь-які R^{c6} і R^{d6} , приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{15} ;

25 кожен R^{b6} незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆Галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁵.

30 кожен з R^{h6} і R^{i6} незалежно вибраний з ОН і C_{1-6} алкокси;
або будь-які R^{h6} і R^{i6} , приєднані до одного атому В, являють собою C_{2-3} діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу;

35 кожен з R^{a7} , R^{c7} і R^{d7} незалежно вибраний з Н, С₁-галкілу, С₂-галкенілу, С₂-галкінілу і С₁-галогеналкілу; де зазначені С₁-галкіл, С₂-галкеніл і С₂-галкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^{b7} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу і C_{1-6} галогеналкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 :

40 кожен з R^{a8} , R^{c8} і R^{d8} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁵.

45 або будь-які R^{c8} і R^{d8}, приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁵;

кожен R^{b8} незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀арилу і 5-10-членного гетероарилу; де 50
зазначені C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₁₀циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁵;

кожен R^{6b} незалежно вибраний з H, CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₁₋₆алкіламіносουλфонілу, карбамоїлу, C₁₋₆алкілкарбамоїлу, ді(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, аміносулфонілу, C₁₋₆алкіламіносулфонілу і ді(C₁₋₆алкіл)аміносулфонілу;

кожен з R^{h8} і R^{i8} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;

60 або будь-які R^{h8} і Rⁱ⁸, приєднані до одного атому В, являють собою С₂-діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з С₁₋₆алкілу;

[illegible]

6алкіл)аміносультонілу;

кожен з R^{h12} і R^{i12} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;

або будь-які R^{h12} і R^{i12} , приєднані до одного атому В, являють собою C_{2-3} діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу,

необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу;

кожен з R^{a13} , R^{c13} і R^{d13} незалежно вибраний з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

або будь-які R^{c13} і R^{d13} , приєднані до одного атому N, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^{b13} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен з R^{h13} і R^{i13} незалежно вибраний з OH і C_{1-6} алкокси;

або будь-які R^{h13} і R^{i13} , приєднані до одного атому В, являють собою C_{2-3} діалкокси і разом з атомом В, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу;

кожен з R^{a14} , R^{c14} і R^{d14} незалежно вибраний з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу і C_{1-6} галогеналкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

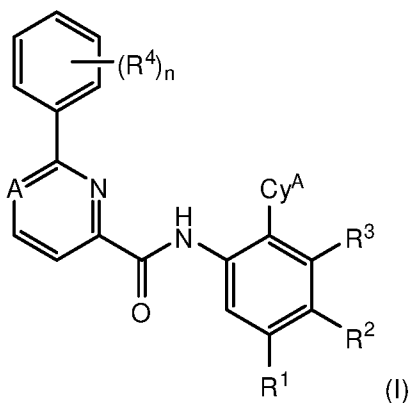
кожен R^{b14} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу і C_{1-6} галогеналкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен з R^{a15} , R^{c15} і R^{d15} незалежно вибраний з Н, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу і C_{1-6} галогеналкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;

кожен R^9 незалежно вибраний з OH, NO_2 , CN, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-2} алкілену, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкокси, HO- C_{1-3} алкілу, ціано- C_{1-3} алкілу, H_2N - C_{1-3} алкілу, аміно, C_{1-6} алкіламіно, ді(C_{1-6} алкіл)аміно, тіо, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілсульфінілу, C_{1-6} алкілсульфонілу, карбамоїлу, C_{1-6} алкілкарбамоїлу, ді(C_{1-6} алкіл)карбамоїлу, карбокси, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкоксикарбонілу, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, C_{1-6} алкілсульфоніламіно, аміносультонілу, C_{1-6} алкіламіносультонілу, ді(C_{1-6} алкіл)аміносультонілу, аміносультоніламіно, C_{1-6} алкіламіносультоніламіно, ді(C_{1-6} алкіл)аміносультоніламіно, амінокарбоніламіно, C_{1-6} алкіламінокарбоніламіно і ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніламіно; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

4. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Cy^A являє собою 4-12-членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце

гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 4-12-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^A;

5 А являє собою N;

R¹ вибраний з H, D, галогену, CN, C₁₋₆алкілу і OR^{a15}; де зазначений C₁₋₆алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

R² вибраний з H, D, Cy², C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену і CN; де зазначений C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;

10 Cy² вибраний з 4-10-членного гетероциклоалкілу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹⁰;

15 R³ вибраний з H, D, Cy³, галогену і CN;

Cy³ являє собою 5-10-членний гетероарил; де зазначений 5-10-членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 5-10-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹³;

20 кожен R⁴ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, D, CN і OR^{a8}; де зазначений C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁵;

кожен R⁵ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, D, CN, OR^{a9} і NR^{c9}R^{d9};

25 R^A вибраний з H, D, Cy¹, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a11}, C(O)NR^{c11}R^{d11} і NR^{c11}R^{d11}; де зазначений C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

30 Cy¹ являє собою 5-10-членний гетероарил; де зазначений 5-10-членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

35 кожен R⁷ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, галогену, D, CN, OR^{a12} і NR^{c12}R^{d12};

кожен R¹⁰ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, галогену, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} і NR^{c1}R^{d1}; де зазначені C₁₋₆алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹¹;

40 кожен R¹¹ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, галогену, D, CN і OR^{a2};

кожен R¹³ незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу;

45 кожен з R^{a1}, R^{c1} і R^{d1} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу і C₃₋₁₀циклоалкілу; де зазначені C₁₋₆алкіл і C₃₋₁₀циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R¹¹;

кожен з R^{a2}, R^{c2} і R^{d2} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу;

кожен з R^{a8}, R^{c8} і R^{d8} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу;

кожен з R^{a9}, R^{c9} і R^{d9} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу;

50 кожен з R^{a11}, R^{c11} і R^{d11} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу; де зазначений C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷;

кожен з R^{a12}, R^{c12} і R^{d12} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу;

кожен з R^{a15}, R^{c15} і R^{d15} незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу; де зазначений C₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁹;

55 кожен R⁹ незалежно вибраний з OH, CN, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, аміно, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілсульфонілу; і

n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Cy^A являє собою 4-12-членний гетероциклоалкіл; де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно

вибрані з N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 4-12-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 4-12-членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^A.

5 6. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су^A являє собою С₃₋₁₀циклоалкіл, де зазначений С₃₋₁₀циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^A.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^A незалежно вибраний з Су¹, С₁₋₆алкілу, OR^{a11}, C(O)NR^{c11}R^{d11} і NR^{c11}R^{d11}; де зазначений С₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷.

10 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^A незалежно являє собою С₁₋₆алкіл; де зазначений С₁₋₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷.

15 9. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^A незалежно вибраний з метилу і етилу; де зазначені метил і етил є необов'язково заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R⁷.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^A незалежно вибраний з OH, NH₂, амінометилу, гідроксиметилу, метоксиметилу, піридинілу, етилу, гідроксietiлу і пропілкарбамоїлу.

20 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^A незалежно являє собою Су¹.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су¹ вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначений 5-10-членний гетероарил має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де зазначені N і S є необов'язково окисленими; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені С₃₋₁₀циклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷.

30 13. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су¹ вибраний з С₃₋₁₀циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су¹ являє собою 5-10-членний гетероарил; де зазначений 5-10-членний гетероарил має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; і де зазначений 5-10-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R⁷.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су¹ являє собою піридиніл.

40 16. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су¹ являє собою циклопропіл.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 і 11-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R⁷ незалежно вибраний з С₁₋₆алкілу, галогену, D, CN, OR^{a12} і NR^{c12}R^{d12}.

45 18. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 і 11-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R⁷ незалежно вибраний з CN, OR^{a12}, NR^{c12}R^{d12} і D.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 і 11-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R⁷ незалежно вибраний з D, CN, OH, NH₂ і метокси.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, 11-14, 17 і 18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{a12} являє собою H.

50 21. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, 11-14, 17 і 18 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{c12} і R^{d12}, кожен, являє собою H.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Су^A вибраний з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 3-амінопіролідін-1-ілу; 2-(амінометил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(метоксиметил)піролідін-1-ілу; 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-ілу; 2-(піридин-2-іл)піролідін-1-ілу; гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-ілу; 2-метилпіперазин-1-ілу; 2-(гідроксиметил)піперазин-1-ілу; 3-(гідроксиметил)морфоліно; 5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; (2-гідроксietiл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 5-(пропілкарбамоїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-ілу; 4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідін-1-ілу; 2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-ілу; 6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-ілу; 4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідін-1-ілу;

- 4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-іл; 4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-іл; 3-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл; 4-аміно-2-метилпіперидин-1-іл; піперидин-4-іл; 4-(диметиламіно)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл; 2-(гідроксиметил)-4-(ізопропіламіно)піролідін-1-іл; 4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл; 2-(гідроксиметил)морфоліно; 2-(2-((диметиламіно)метил)морфоліно; 2-(ціанометил)морфоліно; 3-оксотетрагідро-3Н-оксазоло[3,4-а]піразин-7(1Н)-іл; 3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл; 3-(метоксиметил)азетидин-1-іл; 2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл; 2-((диметиламіно)метил)азетидин-1-іл; 4-метилпіперазин-1-іл і 4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл.
23. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^A вибраний з 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл; 3-амінопіролідін-1-іл; 2-(амінометил)піролідін-1-іл; 2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл; 2-(метоксиметил)піролідін-1-іл; 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл; 4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-іл; 2-(піридин-2-іл)піролідін-1-іл; гексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл; 2-метилпіперазин-1-іл; 2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл; 3-(гідроксиметил)морфоліно; 5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл; (2-гідроксіетил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл і 5-(пропілкарбамоїл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл.
24. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^A являє собою 4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл.
25. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 3, де Su^A вибраний з циклопентилу і циклогексилу, де зазначені циклопентил і циклогексил є необов'язково заміщеними NH_2 .
26. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 вибраний з H, D, галогену, CN, C_{1-6} алкілу і OR^{a15} ; де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R^9 .
27. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 вибраний з H, D, F, CN, метилу, гідроксиметилу і метокси.
28. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою H.
29. Сполука за будь-яким із пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою F.
30. Сполука за будь-яким із пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 вибраний з H, D, Su^2 , C_{1-6} алкілу, галогену і $S(O)_2R^b$; де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} .
31. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 вибраний з ізопропілу, F, Cl, Br і $S(O)_2CH_3$.
32. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою Su^2 .
33. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 і 32 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^2 вибраний з 4-10-членного гетероциклоалкілу і 5-10-членного гетероарилу; де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, мають щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N, O і S; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначені 4-10-членний гетероциклоалкіл і 5-10-членний гетероарил, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} .
34. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 і 32 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^2 являє собою C_{6-10} арил, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{10} .
35. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 і 32-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{10} незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, галогену, CN, OH, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ і $NR^{c1}R^{d1}$; де зазначені C_{1-6} алкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{11} .
36. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 і 32-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{10} незалежно вибраний з OH, F, CN, метилу, гідроксиметилу, метилкарбамоїлу, метокси, морфоліно і циклобутиламіно.
37. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 і 32-35 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{a1} , R^{c1} і R^{d1} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу і C_{3-10} циклоалкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл і C_{3-10} циклоалкіл, кожен, є необов'язково заміщеними 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{11} .
38. Сполука за будь-яким із пп. 1-30, 32-35 і 37 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{11} являє собою OR^{a2} .
39. Сполука за будь-яким із пп. 1-30, 32-35, 37 і 38 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{11} являє собою OH.
40. Сполука за будь-яким із пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^2 вибраний з 1-

- метил-1Н-піразол-4-ілу; 6-(гідроксиметил)піридин-3-ілу; 6-(метилкарбамоїл)піридин-3-ілу; 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу; 2-метилпіридин-3-ілу; 4-метоксипіридин-3-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу; 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілу; морфоліно; азетидин-1-ілу; 2-(метоксиметил)азетидин-1-ілу; 3-ціанопіридин-4-ілу; 3-метоксипіридин-4-ілу; 2-ціано-6-фторфенілу; 3-ціанопіридин-2-ілу; 4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-ілу; тетрагідро-2Н-піран-4-ілу; 5-ціано-2-(піролідин-1-іл)піридин-4-ілу і 1-ціаноциклопропілу.
- 5 41. Сполука за будь-яким із пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^2 вибраний з 1-метил-1Н-піразол-4-ілу; 6-(гідроксиметил)піридин-3-ілу; 6-(метилкарбамоїл)піридин-3-ілу; 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу; 2-метилпіридин-3-ілу; 4-метоксипіридин-3-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу; 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілу; морфоліно і азетидин-1-ілу.
- 10 42. Сполука за будь-яким із пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^2 вибраний з 3-ціанопіридин-4-ілу; 4-ціанопіридин-3-ілу і 3-ціанопіридин-2-ілу.
43. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою CR^3 .
- 15 44. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою N .
45. Сполука за будь-яким із пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 вибраний з H , D , Su^3 , галогену і CN .
46. Сполука за будь-яким із пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 вибраний з H , D , F , Br і CN .
- 20 47. Сполука за будь-яким із пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою H .
48. Сполука за будь-яким із пп. 1-43 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою Su^3 .
49. Сполука за будь-яким із пп. 1-43, 45 і 48 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 являє собою 5-10-членний гетероарил; де зазначений 5-10-членний гетероарил, кожен, має щонайменше один утворюючий кільце атом карбону і 1, 2, 3 або 4 утворюючі кільце гетероатоми, незалежно вибрані з: N , O і S ; де утворюючий кільце атом карбону 5-10-членного гетероарилу є необов'язково заміщеним оксогрупою з утворенням карбонільної групи; і де зазначений 5-10-членний гетероарил є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^{13} .
- 25 50. Сполука за будь-яким із пп. 1-43, 45, 48 і 49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{13} незалежно являє собою C_{1-6} алкіл.
51. Сполука за будь-яким із пп. 1-43, 45 і 49 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{13} являє собою метил.
52. Сполука за будь-яким із пп. 1-43 і 45 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Su^3 вибраний з піридин-3-ілу і 1-метил-1Н-піразол-4-ілу.
- 35 53. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-10} циклоалкілу, галогену, D , CN і OR^{a8} ; де зазначений C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^5 .
- 40 54. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, D , CN і OR^{a8} .
55. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з галогену і OR^{a8} .
- 45 56. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з галогену.
57. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з F і Cl .
58. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з F і метокси.
- 50 59. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 незалежно вибраний з F і метилу.
60. Сполука за будь-яким із пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^4 являє собою F .
61. Сполука за будь-яким із пп. 1-55 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^5 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, D , CN , OR^{a9} і $NR^{c9}R^{d9}$.
- 55 62. Сполука за будь-яким із пп. 1-55 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^5 незалежно вибраний з D і F .
63. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 і 32-38 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{a2} , R^{c2} і R^{d2} незалежно являє собою H .
- 60 64. Сполука за будь-яким із пп. 1-53 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{a8} , R^{c8} і

R^{d8} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу і C_{1-6} галогеналкілу.

65. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{a11} , R^{c11} і R^{d11} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу; де зазначений C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^7 .

5 66. Сполука за будь-яким із пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^{a15} , R^{c15} і R^{d15} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу; де зазначений C_{1-6} алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з R^9 .

67. Сполука за будь-яким із пп. 1-66 або її фармацевтично прийнятна сіль, де, кожен, R^9 являє собою OH.

10 68. Сполука за будь-яким із пп. 1-67 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 2.

69. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 і 5-68 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A являє собою N.

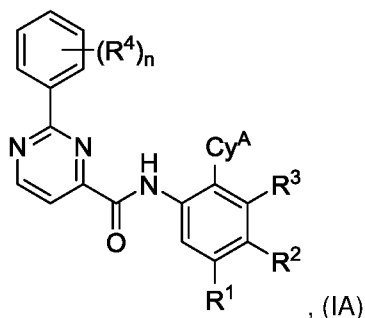
70. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 5-68 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A являє собою CR^{16} .

15 71. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 5-68 і 70 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{16} являє собою H, CN або OR^{a16} .

72. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 5-68, 70 і 71 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{a16} вибраний з H і C_{1-6} алкілу.

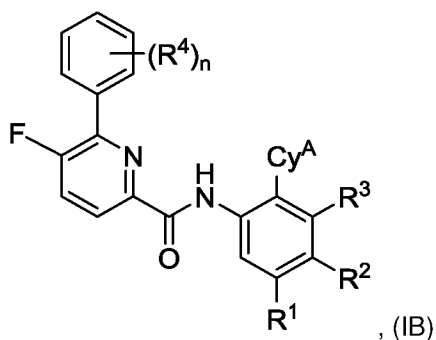
20 73. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, 5-68 і 70-72 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{a16} являє собою метил.

74. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, що має формулу (IA):



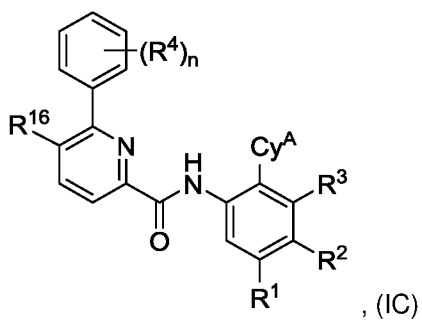
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

75. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2 і 3, що має формулу (IB):



30 або її фармацевтично прийнятна сіль.

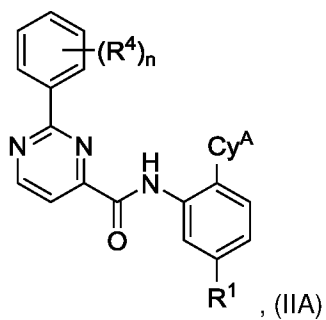
76. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 2, що має формулу (IC):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

77. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, що має формулу (IIA):

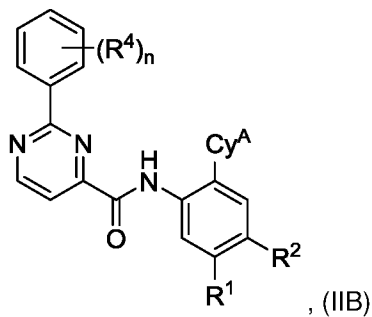
5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

78. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, що має формулу (IIB):

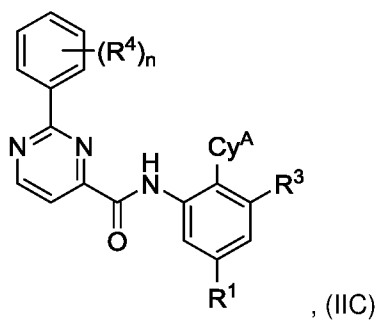
10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

79. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, що має формулу (IIC):

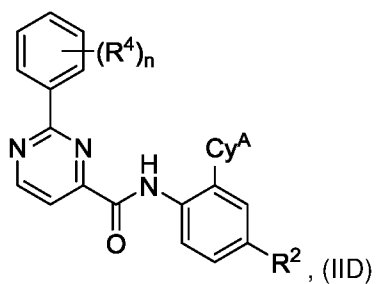
15



або її фармацевтично прийнятна сіль.

80. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, що має формулу (IID):

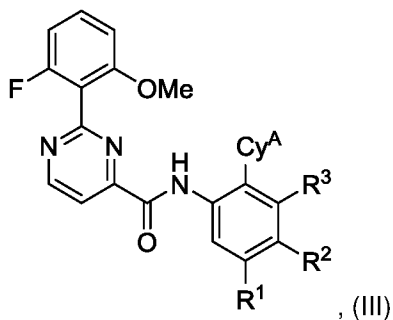
20



або її фармацевтично прийнятна сіль.

81. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, що має формулу (III):

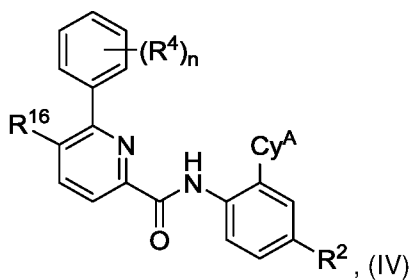
5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

82. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 2, що має формулу (IV):

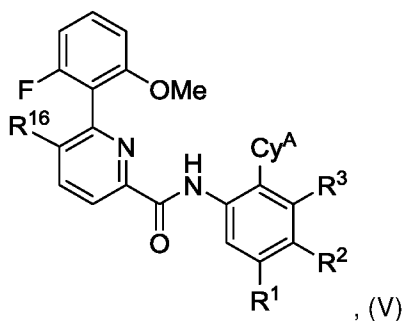
10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

83. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 2, що має формулу (V):

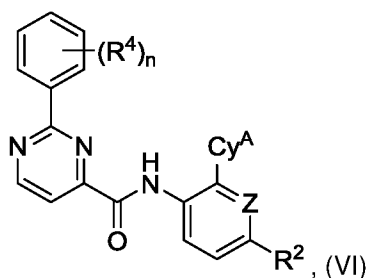
15



або її фармацевтично прийнятна сіль.

84. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 2, що має формулу (VI):

20



або її фармацевтично прийнятна сіль.

85. Сполука за п. 1 вибрана з групи, що включає:

- 5 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- (S)-N-(2-(3-амінопіролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- (R)-N-(2-(2-(амінометил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 10 (R)-N-(5-фтор-2-(2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- (R)-N-(5-фтор-2-(2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 15 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(5-фтор-2-((2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(5-фтор-2-(2-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 20 N-(5-фтор-2-(гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- (R)-N-(5-фтор-2-(2-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 25 (R)-N-(5-фтор-2-(2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-3-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 30 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-3-ціанофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-3-(піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 35 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-бром-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 40 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 45 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(6-(метилкарбамоїл)піридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
- 50 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;

- N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-метоксипіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 5 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-морфолінофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 10 N-(4-(азетидин-1-іл)-2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фтор-4-(морфолінометил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-((циклобутиламіно)метил)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 15 N-(2-((1R,4R)-5-етил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(5-фтор-2-((1R,4R)-5-(2-гідроксietил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 (1R,4R)-5-(4-фтор-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамідо)феніл)-N-пропіл-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
 20 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-метоксифеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-(гідроксиметил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід; і
 25 N-(2-((1R,4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-ціанофеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 86. Сполука за п. 1 вибрана з групи, що включає:
 N-(4-(азетидин-1-іл)-2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 30 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)-3-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 35 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(2-метилпіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 40 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-метоксипіридин-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(3-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-іл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 45 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(3-ціанопіридин-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 50 N-(4-(3-ціанопіридин-4-іл)-2-((2S,4S)-4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5R)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 55 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((2S,5S)-2-(гідроксиметил)-5-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(6-(гідроксиметил)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(1-гідроксициклопропіл)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
 60

- N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил-d2)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
5 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,3R,4S)-3-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-1-(гідроксиметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
10 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)піколінамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-5-ціано-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)піколінамід;
15 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-6-(2-фтор-6-метоксифеніл)-5-метоксипіколінамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
20 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід; і
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-6-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.
87. Сполука за п. 1 вибрана з групи, що включає:
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
30 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
35 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-метилфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
40 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3-ціано-2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
45 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2,3-дифтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
50 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл-5-d)піримідин-4-карбоксамід;
2-(2-фтор-6-метоксифеніл)-N-(2-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-(цис)4-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-(транс)4-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
55 N-(2-(3-аміноциклогексил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-(3-аміноциклопентил)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
60 N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-

- метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((транс)-4-аміноциклогексил)-4-(4-ціано-1-метил-1Н-піразол-5-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((цис)-4-аміноциклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
5 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(метилсульфоніл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
10 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-метилфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-(диметиламіно)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-5-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(5-фтор-2-((2S,4S)-2-(гідроксиметил)-4-(ізопропіламіно)піролідин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
15 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
20 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-фторфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(5-ціано-2-(піролідин-1-іл)піридин-4-іл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(1-ціаноциклопропіл)феніл)-2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
25 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)феніл)піримідин-4-карбоксамід;
30 N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(2-((2S,4S)-4-аміно-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-етокси-6-фторфеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-((1S,4S)-4-(гідроксиметил)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
35 (S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
(S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(диметиламіно)метил)морфоліно)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
40 (R)-N-(2-(2-(ціанометил)морфоліно)-4-(4-ціанопіридин-3-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
(R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-оксотетрагідро-3Н-оксазол[3,4-а]піразин-7(1Н)-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
(S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
45 N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
(S)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
50 (R)-N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(2-(диметиламіно)метил)азетидин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
N-(4-(4-ціанопіридин-3-іл)-2-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)феніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід; і
55 (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)-4-ізопропілфеніл)-2-(2-фтор-6-метоксифеніл)піримідин-4-карбоксамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
88. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-87 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або
- 60

допоміжну речовину.

89. Сполука за будь-яким із пп. 1-87 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі інгібування активності НРК1, причому зазначений спосіб включає приведення в контакт зазначеної сполуки або фармацевтично прийнятної солі з НРК1, де інгібування активності НРК1
- 5 90. Сполука за п. 89, де зазначене приведення в контакт включає введення зазначеної сполуки пацієнту.
91. Сполука за будь-яким із пп. 1-87 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування захворювання або розладу, пов'язаного з інгібуванням взаємодії НРК1,
- 10 причому зазначений спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-87 або її фармацевтично прийнятної солі, де захворювання або розлад, пов'язаний з інгібуванням взаємодії НРК1, являє собою рак.
92. Спосіб лікування раку у пацієнта, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-87 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 15 93. Спосіб за п. 92, де зазначений рак вибраний з раку молочної залози, колоректального раку, раку легенів, раку яєчника і раку підшлункової залози.