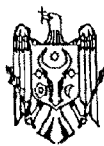




MD/EP 3472167 T2 2023.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3472167 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 513/04 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 515/04 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

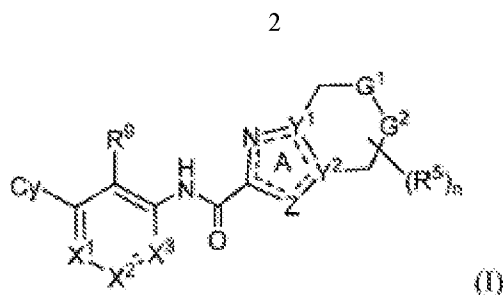
(21) Numărul de depozit: e 2019 0506 (22) Data de depozit: 2017.06.19 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17734589.9, 2017.06.19 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3472167, 2019.04.24 (31) Numărul cererii prioritare: 201662352485 P; 201662396353 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.06.20; 2016.09.19 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2023, 2023.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 31/2022, 2022.08.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2019, 2019.06.30
(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US (72) Inventatori: XIAO Kaijiong, US; ZHANG Fenglei, US; WU Liangxing, US; YAO Wenqing, US (73) Titular: INCYTE CORPORATION, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși heterociclici ca imunomodulatori

(57) Rezumat:

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

Revendicări: 18



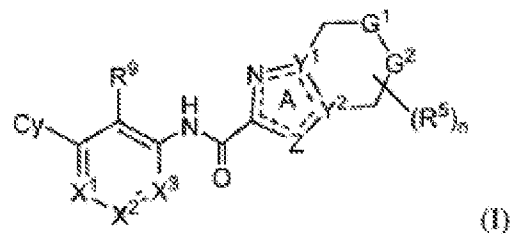
(54) Heterocyclic compounds as immunomodulators**(57) Abstract:**

1

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

Claims: 18

2



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

Prezenta cerere de brevet se referă la compuși activi farmaceutic. Divulgarea furnizează compuși precum și compoziții ale acestora și utilizări ale acestora. Compușii modulează interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1 și sunt utili în tratamentul diferitelor boli incluzând bolile infecțioase și cancerul.

BAZELE INVENȚIEI

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

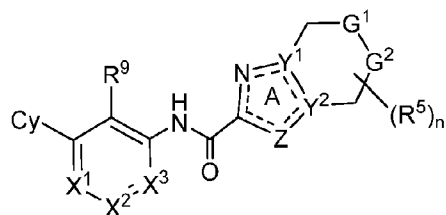
Moartea programată a celulei-1-1 (PD-1), cunoscută de asemenea ca CD279, este un receptor de suprafață celulară exprimat pe celulele T activate, celulele T ucigașe naturale, celulele B, și macrofage (Greenwald și colab, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki și Honjo, Trends Immunol 2006, (4):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

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

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

REZUMAT

Prezenta invenție furnizează, *inter alia*, un compus cu Formula (I):



(I)

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

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

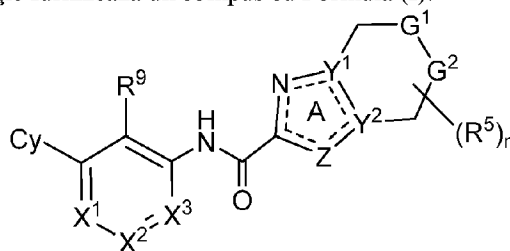
Prezenta invenție mai furnizează compuși și compoziții care pot fi utilizate în metode de modulare sau inhibare a interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1, care cuprind administrarea la un individ a unui compus al invenției, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui stereoisomer al acestuia.

Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula (I) în tratamentul unei boli sau tulburări la un pacient, cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus al invenției, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau dintr-un stereoisomer al acestuia.

DESCRIERE DETALIATĂ

I. Compuși

Prezenta invenție furnizează un compus cu Formula (I):

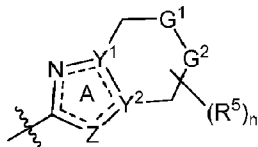


(I)

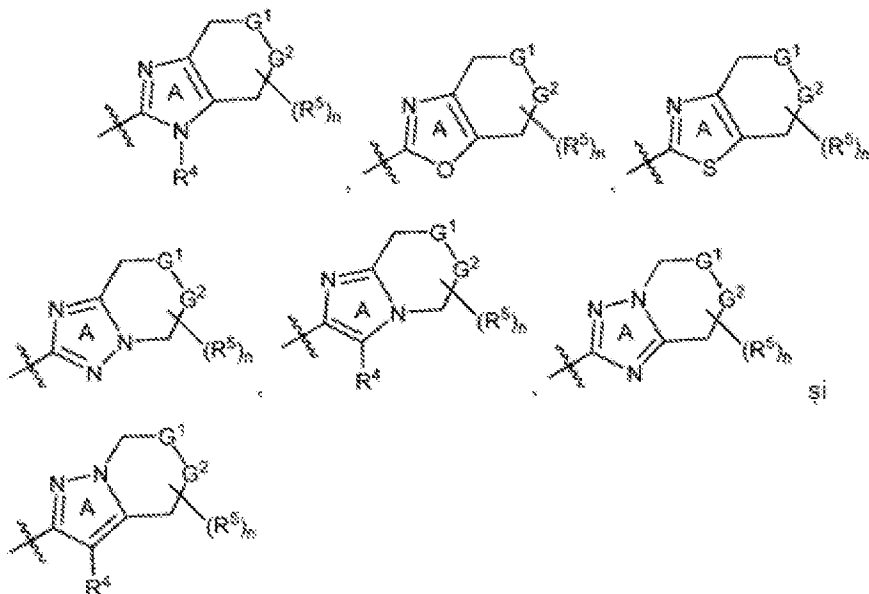
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

(i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau

(ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ; radicalul:



este selectat dintre:



X¹ este N sau CR¹;

X² este N sau CR²;

X³ este N sau CR³;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R⁸ selectați în mod independent;

R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, aril C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, CN, OR¹⁰, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹⁰, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, și S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, în care fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, aril C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, aril C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R¹, R², R³ și R¹⁰ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d selectați în mod independent;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ și R⁸ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, și S(O)₂NR^aR^a, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ și R⁸ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b;

sau doi substituenți R⁸ adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C₃₋₆ fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat, au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C₃₋₆ fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

sau doi substituenți R⁵ atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C₃₋₆ sau un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care inelul cicloalchil C₃₋₆ și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R⁹ este halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, NH₂, NHR¹¹, NR¹¹R¹¹, NHOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹, C(=NR¹¹)R¹¹, C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NOH)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NCN)NR¹¹R¹¹, NR¹¹S(O)R¹¹, NR¹¹S(O)₂R¹¹, NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹¹, S(O)R¹¹, S(O)NR¹¹R¹¹, S(O)₂R¹¹, sau S(O)₂NR¹¹R¹¹, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R⁹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre H, alchil alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-,

cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R¹¹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, și S(O)₂NR^gR^g; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți Rⁿ selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, și S(O)₂NR^oR^o; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai Rⁿ sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, și S(O)₂NR^eR^e; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^d sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^f selectați în mod independent;

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-

alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^e sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent;

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r și S(O)₂NR^rR^r, în care alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^p sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄-, haloalcoxi C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ în care alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₆-, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄-, alchinil C₂₋₄-, halo, haloalchil C₁₋₄-, haloalcoxi C₁₋₄-, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, și S(O)₂NR^kR^k în care alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₆-, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄-, alchinil C₂₋₄-, haloalchil C₁₋₄-, și haloalcoxi C₁₋₄- ai R^j sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C₃₋₆ sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;

fiecare Rⁱ sau R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai Rⁱ sau R^k sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

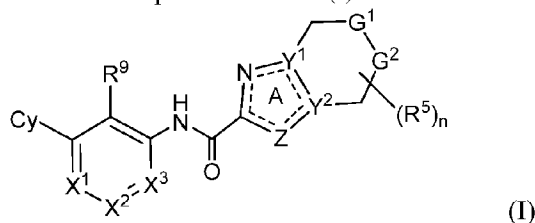
sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

fiecare R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} , în care alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} ai R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q ;

fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, haloalchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C_{3-6} , NHR^{12} și $NR^{12}R^{12}$, în care alchil C_{1-6} , fenil, cicloalchil C_{3-6} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenil, cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R^{12} este în mod independent alchil C_{1-6} ;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

Este de asemenea descris un compus cu Formula (I):



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

(i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau

(ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ;

X^1 este N sau CR^1 ;

X^2 este N sau CR^2 ;

X^3 este N sau CR^3 ;

Z este O, S, N, NR^4 sau CR^4 ;

Y^1 și Y^2 sunt fiecare în mod independent N sau C, cu condiția ca Y^1 și Y^2 să nu fie simultan N;

Cy este aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5 până la 14 membri, sau heterocicloalchil cu 4 până la 10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OR^{10} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NHR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$, $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^1 , R^2 , R^3 și R^{10} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d selectați în mod independent;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$,

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt

5 fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;
sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel
10 selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

sau doi substituenți R^5 atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C_{3-6} sau un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care
15 inelul cicloalchil C_{3-6} și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, NH₂, NHR¹¹, NR¹¹R¹¹, NHOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹, C(=NR¹¹)R¹¹, C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NOH)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NCN)NR¹¹R¹¹, NR¹¹S(O)R¹¹, NR¹¹S(O)₂R¹¹, NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹¹, S(O)R¹¹, S(O)NR¹¹R¹¹, S(O)₂R¹¹, sau S(O)₂NR¹¹R¹¹, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} aif R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{11} sunt
30 fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d ;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil
55

- C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, și S(O)₂NR^gR^g; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți Rⁿ selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, și S(O)₂NR^oR^o, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai Rⁿ sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q; fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, și S(O)₂NR^eR^e, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^d sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^f selectați în mod independent; fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^e sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent; fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r și S(O)₂NR^rR^r, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^p sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q; sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄₋, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄₋,

- (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, și S(O)₂NR^kR^k, în care alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, haloalchil C₁₋₄, și haloalcoxi C₁₋₄ ai R^j sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;
- sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C₃₋₆ sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;
- fiecare R^j sau R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai Rⁱ sau R^k sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^j împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^k împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- fiecare R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, și alchinil C₂₋₄, în care alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C₂₋₄, și alchinil C₂₋₄ ai Rⁱ, R^k, R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;
- fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalchil C₁₋₆, alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C₃₋₆, NHR¹² și NR¹²R¹², în care alchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenil, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R¹² este în mod independent alchil C₁₋₆;
-
- este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.
- În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:
- (i) G¹ este NR⁶ și G² este CR⁷R⁷; sau
- (ii) G¹ este CR⁶R⁶ și G² este NR⁷;

X¹ este N sau CR¹;

X² este N sau CR²;

X³ este N sau CR³;

5 Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R⁸ selectați în mod independent;

10 R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, aril C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, CN, OR¹⁰, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹⁰, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, și S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, în care fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, aril C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, aril C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄ - ai R¹, R², R³ și R¹⁰ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d selectați în mod independent;

20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ și R⁸ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, și S(O)₂NR^aR^a, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄ - ai R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ și R⁸ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b;

35 sau doi substituenți R⁸ adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C₃₋₆ fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C₃₋₆ fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

40 sau doi substituenți R⁵ atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C₃₋₆ sau cu un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care inelul cicloalchil C₃₋₆ și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

45 R⁹ este halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, NH₂, NHR¹¹, NR¹¹R¹¹, NHOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹, C(=NR¹¹)R¹¹, C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NOH)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NCN)NR¹¹R¹¹, NR¹¹S(O)R¹¹, NR¹¹S(O)₂R¹¹, NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹¹, S(O)R¹¹, S(O)NR¹¹R¹¹, S(O)₂R¹¹, sau S(O)₂NR¹¹R¹¹, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄ - ai R⁹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

55 fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil

C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R¹¹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-C₁₋₄ alchil-, în care the C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ haloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ cicloalchil, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alchil-, C₃₋₁₀ cicloalchil-C₁₋₄ alchil-, (cu 5-10 membri heteroaril)-C₁₋₄ alchil- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-C₁₋₄ alchil-, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, și S(O)₂NR^eR^e; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți Rⁿ selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, și S(O)₂NR^oR^o, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai Rⁿ sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, C₃₋₁₀ cicloalchil, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, și S(O)₂NR^eR^e, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, C₃₋₁₀ cicloalchil, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^d sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^f selectați în mod independent;

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-

alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^e sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent;

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r și S(O)₂NR^rR^r, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^p sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄-, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, și S(O)₂NR^kR^k, în care alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, haloalchil C₁₋₄, și haloalcoxi C₁₋₄ ai R^j sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4- până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C₃₋₆ sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;

fiecare Rⁱ sau R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai Rⁱ sau R^k sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

5 sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

fiecare R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} , în care alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} și alchinil C_{2-4} ai R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q ;

fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH_2 , halo, haloalchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C_{3-6} , NHR^{12} și $NR^{12}R^{12}$, în care alchil C_{1-6} , fenil, cicloalchil C_{3-6} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH, NH_2 , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenil, cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R^{12} este în mod independent alchil C_{1-6} ;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

(i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau

(ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ;

X^1 este N sau CR^1 ;

X^2 este N sau CR^2 ;

X^3 este N sau CR^3 ;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OR^{10} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NHR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$, $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} aif R^1 , R^2 , R^3 și R^{10} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d selectați în mod independent;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, și $S(O)_2NR^aR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri

fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C₃₋₆ fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

5 sau doi substituenți R⁵ atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C₃₋₆ sau un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care inelul cicloalchil C₃₋₆ și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

10 R⁹ este halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, CN, NO₂, OR¹¹, SR¹¹, NH₂, NHR¹¹, NR¹¹R¹¹, NHOR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹, C(=NR¹¹)R¹¹, C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NOH)NR¹¹R¹¹, NR¹¹C(=NCN)NR¹¹R¹¹, NR¹¹S(O)R¹¹, NR¹¹S(O)₂R¹¹, NR¹¹S(O)₂NR¹¹R¹¹, S(O)R¹¹, S(O)NR¹¹R¹¹, S(O)₂R¹¹, sau S(O)₂NR¹¹R¹¹, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R⁹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

20 fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R¹¹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

25 fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d;

30 fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

45 fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, halo, CN,

50 NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, și S(O)₂NR^gR^g; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, halo, CN,

- cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți Rⁿ selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(C)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, și S(O)₂NR^oR^o, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai Rⁿ sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;
- fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, și S(O)₂NR^eR^e, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^d sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^f selectați în mod independent;
- fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^e sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent;
- fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r și S(O)₂NR^rR^r, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^p sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;
- sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄-, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, haloalchil C₁₋₄-, haloalcoxi C₁₋₄-, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, și S(O)₂NR^kR^k, în care alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀-,

heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, haloalchil C₁₋₄, și haloalcoxi C₁₋₄ ai R^j sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C₃₋₆ sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;

fiecare R^l sau R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^l sau R^k sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^s împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent, sau 1, 2, sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent, sau 1, 2, sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, și alchinil C₂₋₄, în care alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C₂₋₄, și alchinil C₂₋₄ ai R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalchil C₁₋₆, alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C₃₋₆, NHR¹² și NR¹²R¹², în care alchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenil, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R¹² este în mod independent alchil C₁₋₆;

====
este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

(i) G¹ este NR⁶ și G² este CR⁷R⁷; sau

(ii) G¹ este CR⁶R⁶ și G² este NR⁷;

X¹ este N sau CR¹;

X² este N sau CR²;

X³ este N sau CR³;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R⁸ selectați în mod independent;

R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₆, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alchil C₁₋₄, -N(alchil C₁₋₄)₂, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)2R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, și S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, în

care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-4} substituiți opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ; și în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} și alcoxi C_{1-4} ai R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ;

- 5 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} -, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, și $S(O)_2NR^aR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} -, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;
- 10 sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterociclofuzionat 5- sau cu 6 membri inel heteroaril cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul ciclofuzionat 5-, 6- sau 7-membered heterocicloalchil inel C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

- 25 sau doi substituenți R^5 atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C_{3-6} sau un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care inelul cicloalchil C_{3-6} și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri inel sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

- R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} -, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{11} , SR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $NR^{11}R^{11}$, $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(=NR^{11})R^{11}$, $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NOH)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NCN)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, sau $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} - și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

- 40 fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^{11} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

- 45 fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d ;

- 50 fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil

C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

- 5 fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, și S(O)₂NR^gR^g; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți Rⁿ selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(C)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, și S(O)₂NR^oR^o, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, fenil, cicloalchil C₃₋₆, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai Rⁿ sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;
- 10 fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, și S(O)₂NR^eR^e, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^d sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^f selectați în mod independent;
- 25 fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^e sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent;
- 40 fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r și S(O)₂NR^rR^r, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^p sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q;

- sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C_{1-4-} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NOH)NR^iR^i$, $NR^iC(=NCN)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, și $S(O)_2NR^iR^i$, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$;
- sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C_{3-6} sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;
- sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;
- fiecare R^i , R^k , R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} , în care alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} și alchinil C_{2-4} ai R^i , R^k , R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q ;
- fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, haloalchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alchil C_{1-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C_{3-6} , NHR^{12} și $NR^{12}R^{12}$, în care alchil C_{1-6} , fenil, cicloalchil C_{3-6} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenil, cicloalchil C_{3-10} și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R^{12} este în mod independent alchil C_{1-6} ;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indeicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

- În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:
- (i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau
- (ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ;
- X^1 este N sau CR^1 ;
- X^2 este N sau CR^2 ;
- X^3 este N sau CR^3 ;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-

metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NH$ -alchil C_{1-4} , $-N$ (alchil C_{1-4})₂, $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-4} substituiți opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ; și în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} și alcoxi C_{1-4} ai R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} -, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, și $S(O)_2NR^aR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} -, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

sau doi substituenți R^5 atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C_{3-6} sau un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care inelul cicloalchil C_{3-6} și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} -, (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, CN, NO_2 , OR^{11} , SR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $NR^{11}R^{11}$, $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(=NR^{11})R^{11}$, $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NOH)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NCN)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, sau $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4} - și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

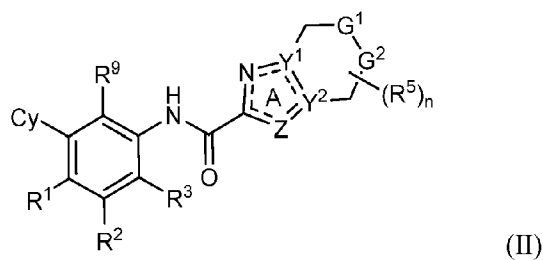
fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^{11} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} -, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} -, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4} -, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4} - ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d ;

- 5 fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;
- 10 fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , halo, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, și $S(O)_2NR^gR^g$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^n selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, fenil, cicloalchil C_{3-6} , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, și $S(O)_2NR^oR^o$, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , fenil, cicloalchil C_{3-6} , heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai R^n sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q ;
- 30 fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, și $S(O)_2NR^eR^e$, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^d sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^f selectați în mod independent;
- 45 fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^e sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent;
- 50 fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ,

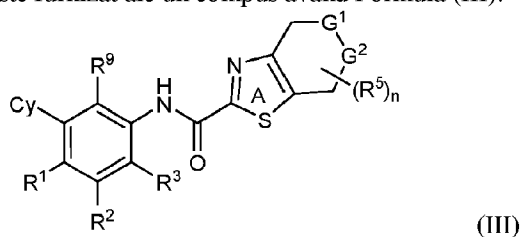
- (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^f, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r și S(O)₂NR^rR^r, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^p sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q; sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C_{1-4-} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ, în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, și S(O)₂NR^kR^k; sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C_{3-6} sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S; sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent, sau 1, 2, sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent, sau 1, 2, sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent; fiecare Rⁱ, R^k, R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} , în care alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} ai Rⁱ, R^k, R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q; fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C_{3-6} , NHR¹² și NR¹²R¹², în care alchil C_{1-6} , fenil, cicloalchil C_{3-6} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenil, cicloalchil C_{3-10} și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R¹² este în mod independent alchil C_{1-6} ;
-
- este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula (II):



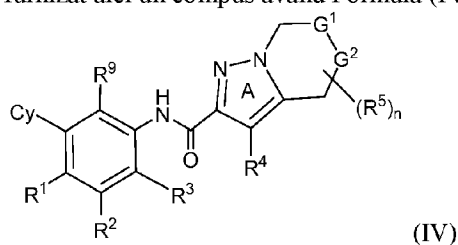
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula (III):



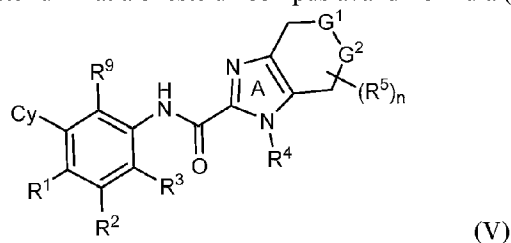
5 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula (IV):



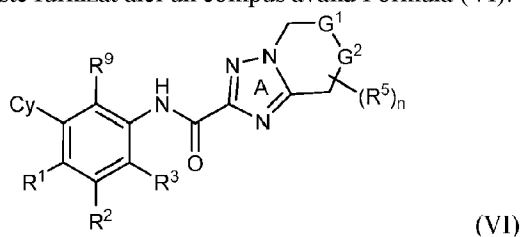
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici este un compus având Formula (V):



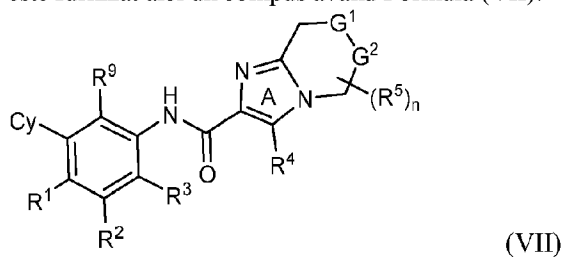
10 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula (VI):



sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia.

15 În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula (VII):



sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia.

În unele realizări, R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NH$ -alchil C_{1-4} , $-N$ (alchil C_{1-4}) $_2$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-4} substituți opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ; și în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} și alcoxi C_{1-4} ai R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare substituți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} .

În unele realizări, R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NH$ -alchil C_{1-4} , și $-N$ (alchil C_{1-4}) $_2$.

În unele realizări, R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , sau haloalcoxi C_{1-4} .

În unele realizări, R^1 este H, R^2 este H sau halo, și R^3 este H.

În unele realizări, R^1 , R^2 , și R^3 sunt H.

În unele realizări, Cy este fenil substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 .

În unele realizări, Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 .

În unele realizări, R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{11} , SR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $NR^{11}R^{11}$, $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, sau $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^9 sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b .

În unele realizări, R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , sau NH_2 , în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^9 sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b .

În unele realizări, R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , și NH_2 .

În unele realizări, R^9 este halo, alchil C_{1-6} , sau CN.

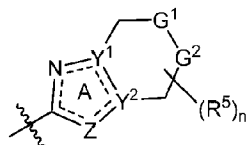
În unele realizări, R^9 este CH_3 , CN sau halo. În unele realizări, R^9 este CH_3 . În alte realizări, R^9 este CN. Încă în anumite realizări, R^9 este halo cum ar fi F, Cl sau Br.

În unele realizări, Z este S, CR^4 , NR^4 , sau N și R^4 este în mod independent H sau alchil C_{1-6} . În unele realizări, Z este S, CH, NCH_3 sau N. În anumite realizări, Z este S. În alte realizări, Z este CH. În unele realizări, Z este N(alchil C_{1-6}) cum ar fi NCH_3 . Încă în alte realizări, Z este N.

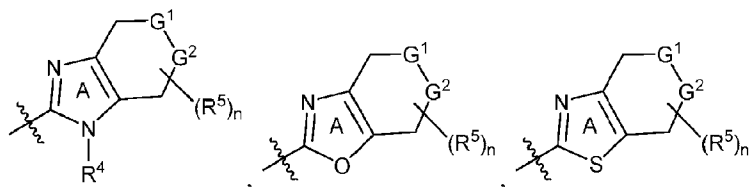
În unele realizări, Y^1 este C sau N și Y^2 este C.

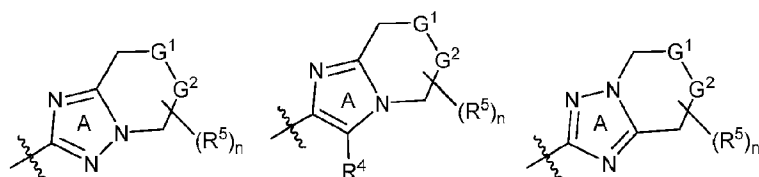
În unele realizări, Y^1 este C și Y^2 este N.

În unele realizări, radicalul:

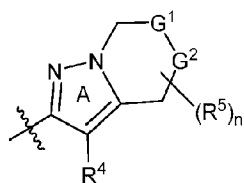


este selectat dintre:

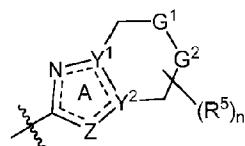




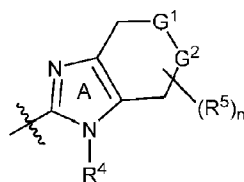
și



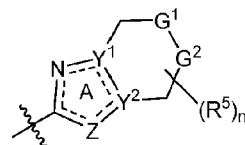
5 De exemplu, radicalul:



poate fi

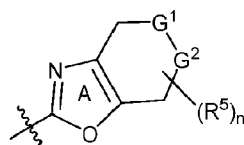


Radicalul:

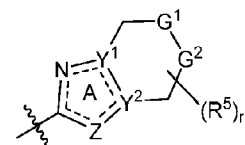


10

poate fi

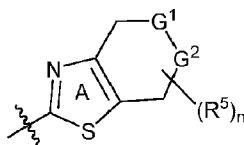


Radicalul:

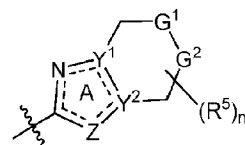


15

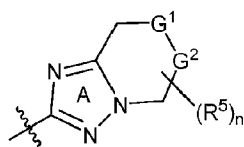
poate fi



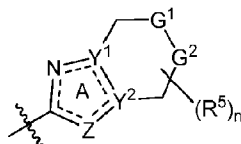
Radicalul:



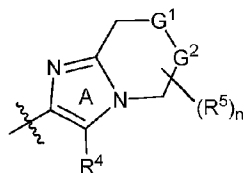
poate fi



Radicalul:

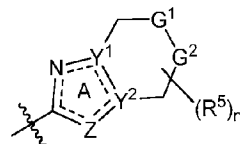


poate fi

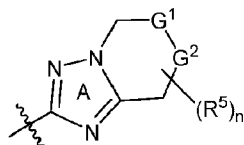


5

Radicalul:

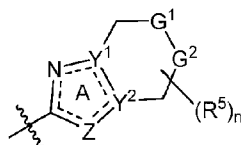


poate fi

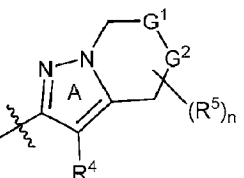


10

Radicalul:



poate fi



15 În unele realizări, (i) Y¹ este N, Y² este C și Z este N; (ii) Y¹ este N, Y² este C și Z este CR⁴; (iii) Y¹ este C, Y² este N și Z este N; (iv) Y¹ este C, Y² este N și Z este CR⁴; (v) Y¹ este C, Y² este C și Z este S; sau (vi) Y¹ este C, Y² este C și Z este O.

20 În unele realizări, Y¹ este N, Y² este C și Z este N. În anumite realizări, Y¹ este N, Y² este C și Z este CR⁴. În anumite realizări, Y¹ este C, Y² este N și Z este N. În unele realizări, Y¹ este C, Y² este N și Z este CR⁴. În unele realizări, Y¹ este C, Y² este C și Z este S. Încă în unele realizări, Y¹ este C, Y² este C și Z este O.

În unele realizări, R⁵ este H.

În unele realizări, G¹ este NR⁶ și G² este CR⁷R⁷. În unele realizări, G¹ este CR⁶R⁶ și G² este NR⁷.

În unele realizări, R⁶ este H sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b. În unele realizări, R⁷ este H sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b.

25 În unele realizări, substituentul R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și haloalcoxi C₁₋₆ ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent.

30

În unele realizări, substituentul R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c , NR^cR^c , și $NR^cC(O)R^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent.

În unele realizări, substituentul R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, și $C(O)OR^c$.

În unele realizări, substituentul R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , CN, OH, și $C(O)OR^c$. În anumite realizări, R^b este alchil C_{1-6} cum ar fi metil. În anumite realizări, R^b este CN. În alte realizări, R^b este OH. În unele realizări, R^b este $C(O)OR^c$ cum ar fi $C(O)OH$ sau $C(O)O$ (alchil C_{1-6}).

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

(i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau

(ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ;

X^1 este N sau CR^1 ;

X^2 este N sau CR^2 ;

X^3 este N sau CR^3 ;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NH$ -alchil C_{1-4} , $-N$ (alchil $C_{1-4})_2$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-4} substituiți opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ; și în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} și alcoxi C_{1-4} ai R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, și $S(O)_2NR^aR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{11} , SR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $NR^{11}R^{11}$, $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, sau $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g ,

NR^gR^g , $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$, și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NH_2 , OR^e , SR^e , $\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, NHR^e , NR^eR^e , $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$;

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ;

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

(i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau

(ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ;

X^1 este N sau CR^1 ;

X^2 este N sau CR^2 ;

X^3 este N sau CR^3 ;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , -NH-alchil C_{1-4} , și -N(alchil C_{1-4})₂;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, și $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , sau NH_2 , în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , NO_2 , OR^c , SR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, NHR^c , NR^cR^c , și $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NH_2 , OR^e , SR^e , $\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, NHR^e , NR^eR^e , și $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$;

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1 sau 2.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

(i) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau

(ii) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 ;

5 X^1 este N sau CR^1 ;

X^2 este N sau CR^2 ;

X^3 este N sau CR^3 ;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , sau haloalcoxi C_{1-4} ;

15 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , și $C(O)OR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, sau un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1 sau 2 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , sau CN;

25 fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare R^b substituent este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, și $C(O)OR^c$;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

30 -----

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1 sau 2.

În unele realizări, compușii cu Formula (I) sau orice subformulă cum s-a divulgat aici, când Cy este fenil, R^8 nu este 4-aminopiperidin-1-il, substituit opțional cu 1-5 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, compușii cu Formula (I) sau orice subformulă cum s-a divulgat aici, când Cy este fenil, R^8 nu este $-NHC(O)R^a$, în care R^a este heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, sau 2-piridon-3-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1-5 substituenți R^d selectați în mod independent.

40 În unele realizări, compușii cu Formula (I) sau orice subformulă cum s-a divulgat aici, când Cy este fenil, R^8 nu este (heteroaril biciclic cu 10 membri)-NH-, substituit opțional cu 1-5 substituenți R^d selectați în mod independent.

Este de apreciat în plus că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul de realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare (în timp ce realizările sunt destinate pentru a fi combinate dacă sunt scrise în multiple forme dependente). Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată. Astfel, se are în vedere ca, caracteristicile descrise ca realizări ale compușilor cu Formula (I) să poată fi combinate în orice combinație adecvată.

În diferite locuri din prezenta descriere, anumite caracteristici ale compușilor sunt divulgate în grupuri sau în intervale. Se intenționează specific ca o astfel de divulgare să includă fiecare și fiecare subcombinație individuală de membri ai unor astfel de grupuri și intervale. De exemplu, termenul „alchil C_{1-6} ” este destinat specific să divulge individual (fără limitare) metil, etil, alchil C_3 , alchil C_4 , alchil C_5 și alchil C_6 .

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

În diferite locuri în prezenta descriere, pot fi descrise variabilele care definesc grupările de legătură divalente. Se intenționează specific ca fiecare substituent de legătură să includă atât formele directe cât și pe cele inverse ale substituentului de legătură. De exemplu, $\text{-NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ include atât $\text{-NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ cât și $\text{-(CR}'\text{R}'')_n\text{NR-}$ și este destinat să divulge fiecare din formele individuale. Unde

5 structura necesită o grupare de legătură, variabilele Markush listate pentru acea grupare sunt înțelese ca fiind grupări de legătură. De exemplu, dacă structura necesită o grupare de legătură și definiția grupării Markush pentru acea variabilă listează „alchil” sau „aril” atunci se înțelege că „alchil” sau „aril” reprezintă o grupare de legătură alchilen sau o grupare arilen, respectiv.

Termenul „substituit” înseamnă că un atom sau grup de atomi înlocuiește formal hidrogenul ca „substituent” atașat la o altă grupare. Termenul „substituit”, dacă nu se indică altfel, se referă la orice nivel de substituție, de exemplu, mono-, di-, tri-, tetra- sau penta-substituție, unde o astfel de substituție este permisă. Substituenții sunt selectați în mod independent, și substituția poate fi la orice poziție accesibilă chimic. Trebuie să se înțeleagă că substituție la un atom dat este limitată de valență. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat conduce la o moleculă stabilă chimic. Exprimarea „substituit

10 opțional” înseamnă nesubstituit sau substituit. Termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este îndepărtat și înlocuit cu un substituent. Un singur substituent divalent, de exemplu, oxo, poate înlocui doi atomi de hidrogen.

Termenul „ C_{n-m} ” indică un interval care include obiectivele finale, în care n și m sunt întregi și indică numărul de atomi de carbon. Exemplele includ C_{1-4} , C_{1-6} și altele asemenea.

Termenul „alchil” utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură saturată care poate fi cu catenă liniară sau ramificată. Termenul „alchil C_{n-m} ”, se referă la o grupare alchil având de la n până la m atomi de carbon. O grupare alchil corespunde formal cu un alcan cu o legătură C-H înlocuită cu punctul de atașare al grupării alchil la restul compusului. În unele realizări, gruparea alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de la 1 până la 4 atomi de carbon, de la 1 până

25 la 3 atomi de carbon, sau 1 până la 2 atomi de carbon. Exemplele de radicali alchili includ, dar nu sunt limitate la, grupări chimice cum ar fi metil, etil, n -propil, izopropil, n -butil, *terț-butil*, izobutil, *sec*-butil; omologi superiori cum ar fi 2-metil-1-butil, n -pentil, 3-pentil, n -hexil, 1,2,2-trimetilpropil și altele asemenea.

Termenul „alchenil” utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată corespunzătoare la o grupare alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon. O grupare alchenil corespunde formal cu o alchenă cu o legătură C-H înlocuită cu punctul de atașare al grupării alchenil la restul compusului. Termenul „alchenil C_{n-m} ” se referă la o grupare alchenil având de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, radicalul alchenil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchenil includ,

30 dar nu sunt limitate la, etenil, n -propenil, izopropenil, n -butenil, *sec*-butenil și altele asemenea.

Termenul „alchinil” utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată corespunzătoare la o grupare alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon. O grupare alchinil corespunde formal cu o alchină cu o legătură C-H înlocuită cu punctul de atașare al grupării alchil la restul compusului. Termenul „alchinil C_{n-m} ” se referă la o grupare alchinil având de la n până la m atomi de carbon. Exemplele de grupări alchinil includ, dar nu sunt limitate la, etinil, propin-1-il, propin-2-il și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchinil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon.

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

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

Termenul „amino” se referă la o grupare cu formula -NH_2 .

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

Termenul „ciano” sau „nitril” se referă la o grupare cu formula $\text{-C}\equiv\text{N}$, care de asemenea poate fi scrisă ca -CN.

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

Termenul „haloalchil” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare alchil în care unul sau mai mulți dintre atomii de hidrogen au fost înlocuiți cu un atom de halogen. Termenul „haloalchil C_{n-m} ” se referă la o grupare alchil C_{n-m} având de la n până la m atomi de carbon și de la cel puțin unu până la $\{2(n \text{ to } m)+1\}$ atomi de halogen, care pot fi aceiași sau diferiți. În unele realizări, atomii de halogen sunt atomi fluoro. În unele realizări, gruparea haloalchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalchil includ CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 și altele asemenea. În unele realizări, gruparea haloalchil este o grupare fluoroalchil.

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

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

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

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

Termenul „aril”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură aromatică, care poate fi monociclică sau policiclică (de exemplu, având 2 inele condensate). Termenul „aril C_{n-m} ” se referă la o grupare aril având de la n până la m atomi în inel de carbon. Grupările aril includ, de exemplu, fenil, naftil, și altele asemenea. În unele realizări, grupările aril au de la 6 până la aproximativ 10 atomi de carbon. În unele realizări grupările aril au 6 atomi de carbon. În unele realizări grupările aril au 10 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea aril este fenil. În unele realizări, gruparea aril este naftil.

Termenii „heteroaril” sau „heteroaromatic”, utilizați singuri sau în combinație cu alți termeni, se referă la un heterociclu aromatic monociclic sau policiclic având cel puțin un membru heteroatom în inel selectat dintre sulf, oxigen și azot. În unele realizări, inelul heteroaril are 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, orice N care formează inelul într-un radical heteroaril poate fi un N-oxid. În unele realizări, heteroarilul are 5-14 atomi în inel incluzând atomii de carbon și 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul are 5-10 atomi în inel incluzând atomii de carbon și 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul are 5-6 atomi în inel și 1 sau 2 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul este un inel heteroaril cu cinci membri sau cu șase membri. În alte realizări, heteroarilul este un inel heteroaril biciclic fuzionat cu opt membri, cu nouă membri sau cu zece membri. Exemplele de grupări heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, piridinil (piridil), pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirolil, pirazolil, azolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, chinolinil, izochinolinil, naftiridinil (incluzând 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- și 2,6-naftiridine), indolil, indazolil, benzotiofenil, benzofuranil, benzizoxazolil, imidazo[1,2-*b*]tiazolil, purinil, și altele asemenea.

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

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

Termenul „cicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un sistem inelar hidrocarbură nearomatic (monociclic, biciclic sau policiclic), incluzând grupări alchil și alchenil ciclizate. Termenul „cicloalchil C_{n-m} ” se referă la un cicloalchil care are de la n până la m atomi de carbon membri în inel. Grupările cicloalchil pot include grupări mono sau policiclice (*de exemplu*, având 2, 3 sau

4 inele condensate) și spirocicluri. Grupările cicloalchil pot avea 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon care formează inelul (C_{3-7}). În unele realizări, gruparea cicloalchil are 3 până la 6 membri în inel, 3 până la 5 membri în inel, sau 3 până la 4 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C_{3-6} . Atomii de carbon care formează inelul unei grupări cicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido. Grupările cicloalchil includ de asemenea cicloalchilidene. În unele realizări, cicloalchilul este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil. De asemenea incluși în definiția cicloalchilului sunt radicali care au unul sau mai multe inele aromatice condensate (*adică*, având o legătură în comun cu) cu inelul cicloalchil, *de exemplu*, derivați benzo sau tienil de ciclopentan, ciclohexan și altele asemenea. O grupare cicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul al inelului aromatic condensat. Exemplele de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, biciclo[1,1,1]pentanil, biciclo[2,1,1]hexanil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea cicloalchil este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

Termenul „heterocicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un sistem inelar nearomatic sau inelar, care poate conține opțional una sau mai multe grupări alchenilenă ca parte a structurii inelului, care are cel puțin un membru heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, sulf, oxigen și fosfor, și care are 4-10 membri în inel, 4-7 membri în inel, sau 4-6 membri în inel. Incluse în termenul „heterocicloalchil” sunt grupările heterocicloalchil cu 4, 5, 6 și 7 membri monociclice. Grupările heterocicloalchil pot include sisteme inelare mono sau biciclice (*de exemplu*, având două inele fuzionate sau în punte). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este o grupare monociclică având 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. Atomii de carbon care formează inelul și heteroatomii unei grupări heterocicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido sau altă legătură oxidată (*de exemplu*, C(O), S(O), C(S) sau S(O)₂, N-oxid *etc.*) sau un atom de azot poate fi cuaternizat. Gruparea heterocicloalchil poate fi atașată printr-un atom de carbon care formează inelul sau printr-un heteroatom care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține de la 0 până la 3 legături duble. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține de la 0 până la 2 legături duble. De asemenea incluși în definiția heterocicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice condensate (*adică*, care au o legătură în comun cu) cu inelul heterocicloalchil, *de exemplu*, derivați benzo sau tienil de piperidină, morfolină, azepină, *etc.* O grupare heterocicloalchil care conține un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul al inelului aromatic condensat. Exemplele de grupări heterocicloalchil includ azetidină, azepanil, dihidrobenzofuranil, dihidrofurănil, dihidropiranil, dihidrobenzodioxinil, benzodioxinil, morfolino, 3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecanil, 1-oxa-8-azaspiro[4,5]decanil, piperidinil, piperazinil, oxopiperazinil, piranil, pirolidinil, chinuclidinil, tetrahidrofurănil, tetrahidropiranil, 1,2,3,4-tetrahidrochinolinil, tropanil, și tiomorfolino.

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

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

Rezoluția de amestecuri racemice ale compușilor poate fi efectuată prin oricare din numeroasele metode cunoscute în domeniu. O metodă include recristalizarea fracțională utilizând un acid de rezolvare chirală care este un acid organic optic activ, care formează sare. Agenții de rezolvare adecvați pentru metodele de recristalizare fracțională sunt, *de exemplu*, acizii activi optic, cum ar fi formele D și L de acid tartric, acid diacetiltartric, acid dibenzoiltartric, acid mandelic, acid malic, acid lactic sau diferiți acizi camforsulfonici activi optic cum ar fi acidul β-camforsulfonic. Alți agenți de rezolvare adecvați pentru metodele de cristalizare fracțională include formele stereoizomerice pure de α-metilbenzilamină (*de*

exemplu, formele *S* și *R*, sau formele diastereomerice pure), 2-fenilglicinol, norefedrină, efedrină, *N*-metilefedrină, ciclohexiletilamină, 1,2-diaminociclohexan și altele asemenea.

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

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

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

Compușii invenției pot include de asemenea toți izotopii atomilor care apar în compușii intermediari sau finali. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii de hidrogen includ tritiu și deuteriu. Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor invenției pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau nenaturală. În unele realizări, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus din prezenta divulgare pot fi înlocuiți sau substituiți cu deuteriu. În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele realizări, compusul include 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 sau 12 atomi de deuteriu. Metodele sintetice pentru includerea izotopilor în compușii organici sunt cunoscute în domeniu.

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

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

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

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

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

Prezenta invenție include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Termenul „săruri acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compușilor divulgați în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acid sau bazic existent la forma sa de sare. Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri acidice minerale sau organice de resturi bazice cum ar fi aminerile; săruri alcaline sau organice de resturi acidice cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție include sărurile netoxice ale compusului părinte formate, *de exemplu*, din acizi anorganici sau organici netoxici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție pot fi sintetizate din compusul părinte care conține

un radical bazic sau acidice prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor acidice sau bazice libere ale acestor compuși cu o cantitate stoechiometrică de bază adecvată sau acid în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două; în general, mediul neapós cum ar fi eterul, acetatul de etil, alcoolii (*de exemplu*, metanol, etanol, izopropanol sau butanol) sau acetonitrilul (MeCN) este preferat. Liste cu săruri adecvate sunt găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge și colab., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 și în Stahl și colab., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). În unele realizări, compușii descriși aici includ formele de N-oxid.

II. Sinteză

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

Reacțiile pentru prepararea compușilor invenției pot fi efectuate în solvent adecvați care pot fi cu ușurință selectați de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nereactivi cu materiile prime (reactanți), intermediarii sau produsele la temperaturile la care reacțiile sunt efectuate, *de exemplu*, temperaturi care pot varia de la temperatura de congelare a solventului până la temperatura de fierbere a solventului. O reacție dată poate fi efectuată într-un solvent sau într-un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa particulară de reacție, solventul adecvat pentru o anumită etapă de reacție poate fi selectat de către specialistul calificat.

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

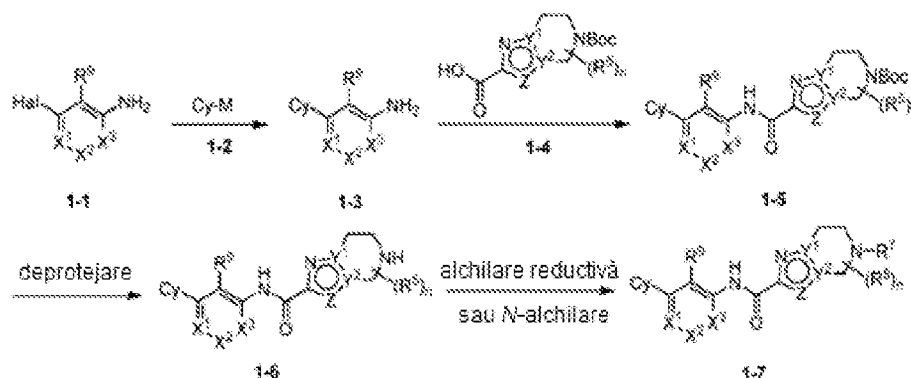
Reacțiile pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (*de exemplu*, ^1H sau ^{13}C), spectroscopia cu infraroșii, spectrofotometria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

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

Compușii cu Formula (I) pot fi preparați, *de exemplu*, utilizând un procedeu cum s-a ilustrat în Schemele 1-3.

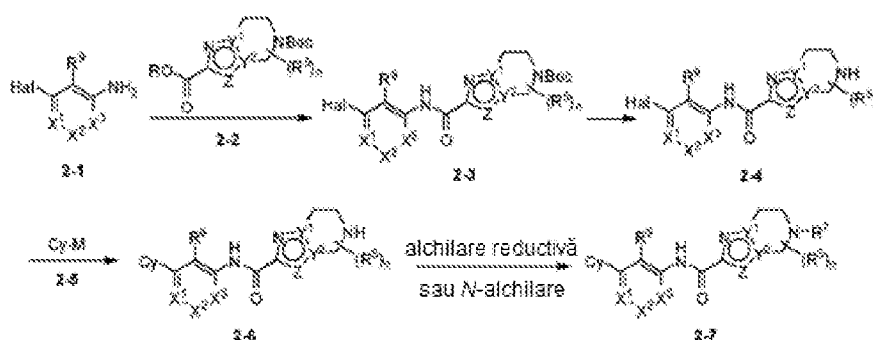
Compusul cu Formula 1-7 poate fi sintetizat utilizând un procedeu prezentat în Schema 1. O reacție de cuplare încrucișată catalizată cu paladiu a aminei aromatice substituie cu halo 1-1 cu un reactiv de cuplare adecvat 1-2 (unde M este, *de exemplu*, $-\text{B}(\text{OH})_2$) sub condiții standard (cum ar fi reacția de cuplare Suzuki, de exemplu, în prezența unui catalizator paladiu și a unei baze adecvate) poate produce compusul 1-3. Reacția aminei aromatice 1-3 cu un acid cu formula 1-4 utilizând un reactiv de cuplare cum ar fi, dar fără a se limita la, HATU, poate da amida 1-5, care poate fi deprotejată sub condiții acidice (de exemplu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic) pentru a furniza amina 1-6. Gruparea R^7 poate fi introdusă fie prin alchilare directă cu o halogenură alchil sau fie prin alchilare reductivă cu o aldehidă sau o cetonă pentru a da produsul dorit cu formula 1-7.

Schema 1



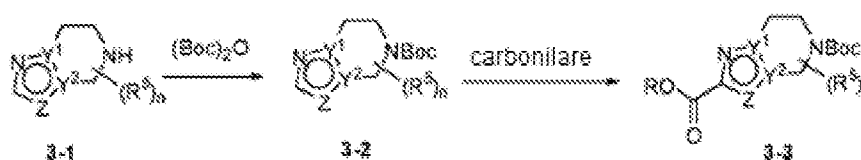
Alternativ, compusul cu formula 2-7 poate fi sintetizat utilizând un procedeu prezentat în **Schema 2**. Reacția aminei aromatice substituie cu halo 2-1 cu un ester cu formula 2-2 în prezența unei baze adecvate cum ar fi, dar fără a se limita la, *tert*-butoxidul de potasiu sau hidrura de sodiu poate furniza amida 2-3. Gruparea de protecție Boc din compusul 2-3 poate fi îndepărtată sub condiții acide (*de exemplu*, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic) pentru a furniza amina liberă cu formula 2-4. Inelul Cy poate fi instalat prin cuplarea încrucișată a compusului 2-4 cu un reactiv de cuplare adecvat 2-5 (unde M este, *de exemplu*, -B(OH)₂) sub condiții standard (cum ar fi reacția de cuplare Suzuki, *de exemplu*, în prezența unui catalizator paladiu și a unei baze adecvate) pentru a da compusul cu formula 2-6. În final, gruparea R⁷ poate fi introdusă fie prin alchilare directă cu o halogenură alchil sau fie prin alchilare reductivă cu o aldehydă sau o cetonă pentru a da produsul dorit cu formula 2-7.

Schema 2

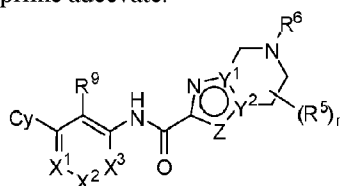


Esterul cu formula 3-3 poate fi sintetizat utilizând un procedeu prezentat în **Schema 3**. Gruparea amină liberă din compusul 3-1 poate fi protejată cu Boc pentru a da compusul cu Formula 3-2. Compusul 3-2 poate fi deprotonat cu o bază puternică cum ar fi, dar fără a se limita la, *n*-butil litiu sau bis(trimetilsilil)amidă de litiu pentru a genera intermediarul corespunzător aril litiu, care poate reacționa mai departe cu un cloroformat sau dioxid de carbon pentru a da esterul dorit sau acidul cu formula 3-3.

Schema 3



Compusul cu formula 4 poate fi sintetizat în conformitate cu protocolul sintetic stabilit în **Schemele 1-3**, utilizând materiile prime adecvate.



III. Utilizarea compușilor

Compușii din prezenta divulgare pot inhiba activitatea interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1 și, astfel, sunt utili în tratarea bolilor și tulburărilor asociate cu activitatea PD-1 și a bolilor și tulburărilor asociate cu PD-L1 incluzând interacțiunea sa cu alte proteine cum ar fi PD-1 și B7-1 (CD80). În mod avantajos, compușii din prezenta divulgare demonstrează eficacitate mai bună și profile de siguranță și toxicitate favorabile în studiile pe animale. În anumite realizări, compușii din prezenta divulgare, sau sărurile acceptabile farmaceutic sau stereoisomerii acestora, sunt utili pentru administrare terapeutică pentru a ameliora, stimula și/sau crește imunitatea la cancer sau infecție cronică, incluzând ameliorarea răspunsului la vaccinare. În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru inhibarea sau blocarea interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1. Metoda include administrarea la un individ sau la un pacient a unui compus cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici sau dintr-un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia. Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați singuri, în combinație cu alți agenți sau terapii sau ca un adjuvant sau neoadjuvant pentru tratamentul bolilor sau tulburărilor, incluzând cancerul sau bolile infecțioase. Pentru utilizările descrise aici, poate fi utilizat oricare dintre compușii din divulgare, incluzând oricare din realizările acestuia.

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

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

În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă de amplificare, stimulare și/sau creștere a răspunsul imunitar la un pacient. Metoda include administrarea la pacientul care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare a acestuia.

Exemplele de cancer care sunt tratabile utilizând compușii din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la, cancer osos, cancer pancreatic, cancer la piele, cancer de cap sau gât, melanom malign cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer la stomac, cancer testicular, cancer uterin, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometriu, cancer endometrial, carcinom de col uterin, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, boală Hodgkin, limfom non-Hodgkin, cancer de esofag, cancer de intestin subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroide, cancer de glandă suprarenală, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer de penis, leucemii cronice sau acute incluzând leucemie mieloidă acută, leucemie mieloidă cronică, leucemie limfoblastică acută, leucemie limfocitară cronică, tumori solide de copilărie, limfom limfocitar, cancer de vezică, cancer al rinichiului sau uretrei, carcinom al pelvisului renal, neoplasm al sistemului nervos central (CNS), limfon CNS primar, tumoare angiogeneză, tumoare a șirei spinării, gliom de stem cerebral, adenom pituitar, sarcom Kaposi, cancer epidermoid, cancer al celulei scuamoase,

limfom cu celule T, cancere induse de mediu incluzându-le pe cele induse de azbest, și combinații ale cancerelor menționate. Compușii din prezenta divulgare sunt de asemenea utile pentru tratamentul cancerelor metastatice, în special cancerele metastatice care exprimă PD-L1.

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

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

Blocarea căii PD-1 cu compușii din prezenta divulgare poate fi de asemenea utilizată pentru tratarea infecțiilor cum ar fi infecțiile virale, bacteriene, cu fungi și paraziți. Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor cum ar fi infecțiile virale. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, o sare a acestuia. Exemplele de virusuri care determină infecții tratabile cu compușii și compozițiile din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la, virusul imunodeficienței umane, virusul papiloma uman, gripă, virusurile de hepatită A, B, C sau D, adenovirusul, poxvirusul, virusuri herpes simplex, citomegalovirusul uman, virusul sindromului respirator acut sever, virusul ebola, și virusul de pojar. În unele realizări, virusurile care determină infecții tratabile cu compușii și compozițiile din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, hepatită (A, B, sau C), virusul herpes (de exemplu, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-11, și CMV, virusul Epstein Barr), adenovirus, virus gripal, flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincial respirator, mumpsvirus, rotavirus, virusul de pojar, virusul de rușeolă, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus dengue, papilomavirus, virus molluscum, poliovirus, virusul rabic, virusul JC și virusul encefalitei arbovirale.

Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor bacteriene. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I) sau oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau o sare a acestuia. Exemple nelimitative de bacterii patogene care determină infecții tratabile prin metodele din divulgare include clamidia, bacteria rickettsial, micobacteria, stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi și conococi, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difterie, salmonela, bacili, holeră, tetanus, botulism, antrax, ciumă, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

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

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

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

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

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

În unele realizări, compușii invenției sunt utili în prevenirea sau reducerea riscului de dezvoltare a oricăror din bolile menționate aici; *de exemplu*, prevenirea sau reducerea riscului de dezvoltare a unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care poate fi predispus la boală, afecțiune sau tulburare dar încă nu experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii.

Terapii de combinație

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

Compușii din prezenta divulgare poate fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori de enzimă/proteină/receptori pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancerul sau infecțiile. Exemplele de cancere includ tumori solide și tumori lichide, cum ar fi cancerele de sânge. Exemplele de infecții include infecții virale, infecții bacteriene, infecții cu fungi sau infecții cu paraziți. De exemplu, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru tratamentul cancerului: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-kinază, kinază fosforilază, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSF1R, TRUSĂ, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK și B-Raf. În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți din următorii inhibitori pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinați cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului și infecțiilor includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau FGFR4, de exemplu, INCB54828, INCB62079 și INCB63904), un inhibitor al JAK (JAK1 și/sau JAK2, de exemplu, ruxolitinib, baricitinib sau INCB39110), un inhibitor IDO (de exemplu, epacadostat și NLG919), un inhibitor LSD1 (de exemplu, INCB59872 și INCB60003), un inhibitor TDO, un inhibitor PI3K-delta (de exemplu, INCB50797 și INCB50465), un inhibitor PI3K-gama cum ar fi un inhibitor selectiv PI3K-gama, un inhibitor Pim, un inhibitor CSF1R, un receptor al tirozin kinazei TAM (Tyro-3, Axl, și Mer), un inhibitor de angiogeneză, un inhibitor de receptor interleukină, inhibitori ai membrilor familiei terminale bromo și extra (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori BET cum ar fi INCB54329 și INCB57643) și un antagonist al receptorului de adenozină sau combinații ale acestora.

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

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este anticorp anti-PD1, anticorp anti-PD-L1, sau anticorp anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor de PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti PD-1 este SHR-1210.

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

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

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

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

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

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

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați suplimentar în combinație cu alte metode pentru tratarea cancerelor, de exemplu prin chimioterapie, terapie prin iradiere, terapie țintită pe tumoare, terapie adjuvantă, imunoterapie sau chirurgie. Exemplele de imunoterapie includ tratamentul cu citokine (de exemplu, interferoni, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia cu CRS-207, vaccin contra cancerului, anticorp monoclonal, transfer adoptiv cu celule T, viroterapie oncolitică și imunomodulare micromoleculară, incluzând inhibitori de talidomidă sau JAK1/2 și altele asemenea. Compușii pot fi administrați în combinație cu unul sau mai multe medicamente contra cancerului, cum ar fi un agent chimioterapeutic. Exemplele de agenți chimioterapeutici îi includ pe oricare dintre: abarelix, aldesleukină, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamină, anastrozol, trioxid de arsenic, asparaginază, azacitidină, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bleomicină, bortezomib, bortezomib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteron, capecitabină, carboplatin, carmustină, cetuximab, clorambucil, cisplatin, cladribină, clofarabină, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, sodiu dalteparin, dasatinib, daunorubicină, decitabină, denileukină, denileukină diftotox, dextrazoxan, docetaxel, doxorubicină, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubicină, erlotinib, estramustină, fosfat de etoposidă, etoposidă, exemestan, fentanil citrat, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gemtuzumab ozogamicină, acetat de goserelin, acetat de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicină, ifosfamidă, mezilat de imatinib, interferon alfa 2a, irinotecan, ditozil de lapatinib, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, acetat de leuprolid, levamisol, lomustină, mecloretamină, acetat de megestrol, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, nandrolon fenpropionat, nelarabină, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargază, pegfilgrastim, disodiu pemetrexat, pentostatin, pipobroman, plicamicină, procarbazină, chinacrină, rasburicază, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, maleat de sunitinib, tamoxifen, temozolomidă, tenipozidă, testolactonă, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, muștar de uracil, valrubicin, vinblastină, vincristină, vinorelbina, vorinostat și zoledronat.

Alți agenți contra cancerului includ anticorpi terapeutici cum ar fi trastuzumab (Herceptin), anticorpi la moleculele costimulatoare cum ar fi CTLA-4 (de exemplu, ipilimumab), 4-1BB, anticorpi la PD-1 și PD-L1, sau anticorpi la citokină (IL-10, TGF- β etc.). Exemplele de anticorpi la PD-1 și/sau PD-L1 care pot fi combinate cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor

cum ar fi infecțiile virale, cu bacterii, fungi și paraziți includ, dar nu se limitează la, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 și SHR-1210.

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

Compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi combinate cu un alt agent imunogenic, cum ar fi celule canceroase, antigeni tumorali purificați (incluzând proteine recombinante, peptide, și molecule carbohidrat), celule, și celule transfectate cu gene care codifică citokinele de stimulare imunitară. Exemplele nelimitative de vaccinuri tumorale care pot fi utilizate includ peptide ode antigeni melanom, cum ar fi peptide de gp100, antigeni Mage, Trp-2, MARTI și/sau tirozinaze, sau celule tumorale transfectate pentru a exprima citokina GM-CSF.

Compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi utilizați în combinație cu un protocol de vaccinare pentru tratamentul cancerului. În unele realizări, celulele tumorale sunt transduse pentru a exprima GM-CSF. În unele realizări, vaccinurile tumorale includ proteine de la virusurile implicate în cancer la om cum ar fi virusurile papiloma umane (HPV), virusurile de hepatită (HBV și HCV) și virusul sarcom herpes Kaposi (KHSV). În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu antigenul specific tumoral cum ar fi proteinele de șoc termic izolate din țesutul tumoral însuși. În unele realizări, compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi combinate cu imunizarea celulelor dendritice pentru a activa răspunsuri anti-tumorale potente.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu peptide macrociclice bispecifice care țintesc celulele efectoare care exprimă receptorul alfa Fe sau Fe la celulele tumorale. Compușii din prezenta divulgare pot fi de asemenea combinați cu peptide macrociclice care activează responsivitatea imunitară a gazdei.

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

Compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formule cum s-a descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi utilizate în combinație cu vaccinuri, pentru a stimula răspunsul imunitar la patogeni, toxine, și autoantigeni. Exemplele de patogeni pentru care această abordare terapeutică poate fi în special utilă, includ patogeni pentru care nu există în prezent nici un vaccin eficient, sau patogeni pentru care vaccinurile convenționale sunt mai puțin decât complet eficiente. Acestea includ, dar nu sunt limitate la, HIV, hepatită (A, B, & C), gripă, herpes, giardia, malarie, leishmania, staphylococcus aureus, pseudomonas aeruginosa.

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

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

Fungii patogeni care determină infecții tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ, dar nu se limitează la, candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum.

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

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

IV Formulări, forme de dozare și administrare

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

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

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

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

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

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

În unele realizări, compoziția este o compoziție cu eliberare susținută care cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin o componentă selectată dintre celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză, hidroxipropil metilceluloză și oxid de polietilenă. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză și hidroxipropil metilceluloză. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză și oxid de polietilenă. În unele realizări, compoziția cuprinde în plus stearat de magneziu sau dioxid de siliciu. În unele realizări, celuloza

microcristalină este Avicel PH102™. În unele realizări, monohidratul de lactoză este Fast-flo 316™. În unele realizări, hidroxipropil metilceluloza este hidroxipropil metilceluloză 2208 K4M (de exemplu, Methocel K4 M Premier™) și/sau hidroxipropil metilceluloză 2208 K100LV (de exemplu, Methocel K00LV™). În unele realizări, oxidul de polietilenă este oxid de polietilenă WSR 1105 (de exemplu, Poliox WSR 1105™).

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

Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 1,000 mg (1 g), mai uzual de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 500 mg, din ingredientul activ. În unele realizări, fiecare dozaj conține aproximativ 10 mg de ingredient activ. În unele realizări, fiecare dozaj conține aproximativ 50 mg de ingredient activ. În unele realizări, fiecare dozaj conține aproximativ 25 mg de ingredient activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități discrete fizic adecvate ca dozaje unitare pentru subiecți umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

Componentele utilizate pentru a formula compozițiile farmaceutice sunt de puritate ridicată și sunt substanțial fără potențiali contaminanți nocivi (de exemplu, cel puțin de calitate Alimentației Naționale, în general cel puțin de calitate analitică, și mai obișnuit cel puțin de calitate farmaceutică). În special pentru consumul uman, compoziția este preferabil fabricată sau formulată sub standardele Bunei Practici de Fabricare cum s-au definit în reglementările aplicabile ale Administrației Alimentelor și Medicamentelor din S.U.A. De exemplu, formulările adecvate pot fi sterile și/sau substanțial izotonice și/sau în deplină conformitate cu toate reglementările Bunei Practici de Fabricare ale Administrației Alimentelor și Medicamentelor din S.U.A.

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

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

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

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

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

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

10 Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtător convențional. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, *de exemplu*, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselină albă, și altele asemenea. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, *de exemplu*, glicerolmonostearat, PEG-glicerolmonostearat și alcool cetistearilic. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic și apă, adecvate în combinație cu alte componente cum ar fi, *de exemplu*, glicerol, hidroxietil celuloză, și altele asemenea. În unele realizări, formulările topice conțin cel puțin 20 aproximativ 0,1, cel puțin aproximativ 0,25, cel puțin aproximativ 0,5, cel puțin aproximativ 1, cel puțin aproximativ 2 sau cel puțin aproximativ 5 % din masa compusului invenției. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi de, *de exemplu*, 100 g care sunt opțional asociate cu instrucțiuni pentru tratamentul afecțiunii selectate, *de exemplu*, psoriazis sau altă afecțiune a pielii.

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

30 Compozițiile administrate unui pacient pot fi în forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnicile de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare așa cum sunt, sau liofilizate, prepararea liofilizată fiind combinată cu un purtător apos steril înainte de administrare. PH-ul preparărilor compusului va fi de obicei 35 între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor excipienți anteriori, purtători sau stabilizatori va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

Dozajul terapeutic dintr-un compus din prezenta invenție poate varia în conformitate cu, *de exemplu*, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera administrării compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus al invenției într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea de administrare. De 45 exemplu, compușii invenției pot fi furnizați într-o soluție apoasă de tampon fiziologic conținând de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale tipice de dozare sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și măsura progresului bolii sau tulburării, starea generală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea excipientului, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot 50 fi extrapolate din curbe de răspuns la doză derivate din sistemele de testare in vitro sau pe modele la animale.

V. Compuși marcați și metode de testare

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

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

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

VI. Truse

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

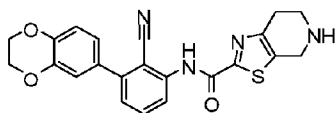
Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplurilor specifice. Următoarele exemple sunt oferite în scopuri ilustrative, și nu intenționează să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi schimbați sau modificați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. S-a descoperit că compușii din Exemple inhibă activitatea interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1 în conformitate cu cel puțin un test descris aici.

EXEMPLE

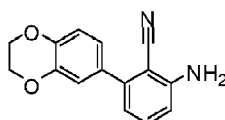
Sunt furnizate mai jos proceduri experimentale pentru compușii invenției. Purificarea LCMS preaprativă cu acces deschis a unora din compușii preparați a fost efectuată pe sisteme fracționare direcționate la masă Waters. Stabilirea echipamentului de bază, protocoalele și software-ul de control pentru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

Exemplul 1

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3] tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

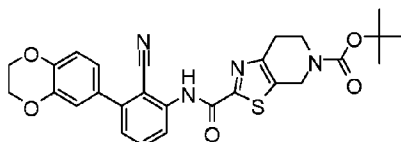


Etapa 1: 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril



Un amestec de 2-amino-6-bromobenzonitril (1,5 g, 7,6 mmol) (*ArkPharm, cat#AK-36350*), acid 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic (1,4 g, 7,6 mmol) (*Blocuri combi, cat#BB-8311*), complex [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) cu diclorometan (1:1) (0,3 g, 0,4 mmol), Na₂CO₃ (2,4 g, 22,8 mmol) în 1,4-dioxan (30,0 mL) și apă (4,0 mL) a fost purjat cu azot. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 4 ore sub agitare viguroasă. După ce a fost răcită la temperatura camerei, reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, și extrasă cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 50% acetat de etil în hexani pentru a da produsul dorit (1,7 g, 88%). LCMS calculată pentru C₁₅H₁₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 253,1; găsită 253,1.

Etapa 2: 2-([2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]amino)carbonil]-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilat de terț-butil



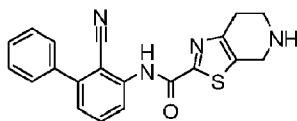
2-Amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilul (31 mg, 0,12 mmol) din etapa 1 a fost adăugat la o soluție de acid 5-(terț-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxilic (30 mg, 0,10 mmol) (*J&W Pharmlab, cat#90R0423*), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) uroniuhexafluorofosfat (60 mg, 0,16 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (55 μL, 0,32 mmol) în DMF (1,0 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, și extrasă cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₂₇H₂₇N₄O₅S (M+H)⁺: m/z = 519,2; găsită 519,2.

Etapa 3: N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

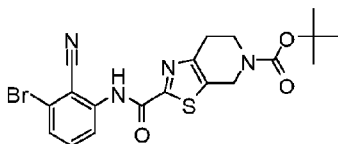
Produsul brut din etapa 2 a fost dizolvat în metanol (0,5 mL), și apoi tratat cu 4,0 M acid clorhidric în 1,4-dioxan (0,5 mL). După ce a fost agitată la 50°C timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LCMS calculată pentru C₂₂H₁₉N₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 419,1; găsită 419,2.

Exemplul 2

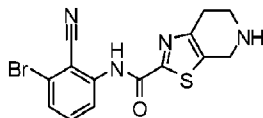
N-(2-cianobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Etapa 1: 2-([(3-bromo-2-cianofenil)amino]carbonil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c] piridin-5(4H)-carboxilat de terț-butil



S-a adăugat terț-butoxid de potasiu (0,15 g, 1,3 mmol) la o soluție de 5-terț-butil 2-etil 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilat (0,26 g, 0,88 mmol) (*Aurum Farmatech, cat#Z-3884*), și 2-amino-6-bromobenzonitril (0,17 g, 0,88 mmol) (*Ark Pharm, cat#AK-36350*) în tetrahidrofuran (4 mL). După ce s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, amestecul de reacție a fost stins cu apă, și extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₉H₂₀BrN₄O₃S (M+H)⁺: m/z = 463,0; găsită 463,1.

Etapă 2: N-(3-bromo-2-cianofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

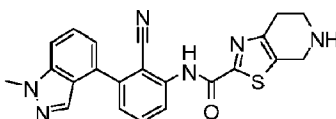
Produsul brut din etapa 1 a fost dizolvat în metanol (2,0 mL), și apoi tratat cu 4,0 M acid clorhidric în 1,4-dioxan (2,0 mL). După ce a fost agitat la 50°C timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost neutralizat cu soluție apoasă saturată de Na₂CO₃, și extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 5% metanol în diclorometan pentru a da produsul dorit (0,20 g, 61% în 2 etape). LCMS calculată pentru C₁₄H₁₂BrN₄OS (M+H)⁺: m/z = 363,0; găsită 363,1.

Etapă 3: N-(2-cianobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

Un amestec de N-(3-bromo-2-cianofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă (8,0 mg, 0,02 mmol) din etapa 2, acid fenilboronic (5,3 mg, 0,04 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,7 mg, 0,001 mmol), și Na₂CO₃ (7,0 mg, 0,07 mmol) în terț-butil alcool (0,15 mL) și apă (0,15 mL) a fost purtat cu azot. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 2 ore sub agitare viguroasă. După ce a fost răcit la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu metanol, și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculat pentru C₂₀H₁₇N₄OS (M+H)⁺: m/z = 361,1; găsită 361,2.

Exemplul 3

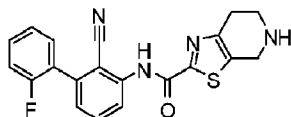
N-[2-ciano-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acid 1-metil-1H-indazol-4-boronic pinacol ester (Aldrich, Cat#: 725323) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₂H₁₉N₆OS (M+H)⁺: m/z = 415,1; găsită 415,2.

Exemplul 4

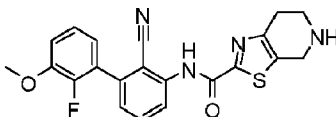
N-(2-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul (2-fluorofenil)boronic (Aldrich, Cat#: 445223) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₀H₁₆FN₄OS (M+H)⁺: m/z = 379,1; găsită 379,2.

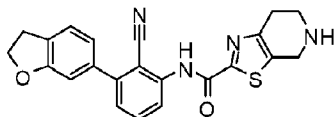
Exemplul 5

N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

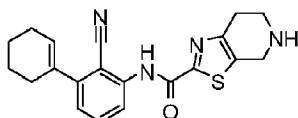


Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic (Blocuri combi, Cat#:BB-2460) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₁H₁₈FN₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 409,1; găsită 409,2.

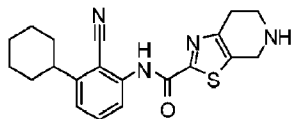
Exemplul 6

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo [5,4-c]piridin-2-carboxamidă

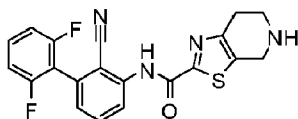
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilboronic (*ArkPharm, Cat#:AK143637*) înlocuind acidul fenilboronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{19}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 403,1; găsită 403,2.

Exemplul 7**N-(2-ciano-3-ciclohex-1-en-1-ilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă**

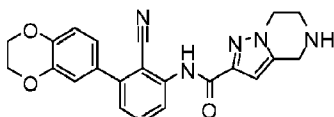
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul ciclohex-1-en-1-ilboronic pinacol ester (*Aldrich, Cat#: 650277*) înlocuind acidul fenilboronic în *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{20}H_{21}N_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 365,1; găsită 365,2.

Exemplul 8**N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă**

O suspensie de N-(2-ciano-3-ciclohex-1-en-1-ilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă (4,0 mg, 0,01 mmol) din Exemplul 7 și 10% Pd/C (5,0 mg) în metanol (0,5 mL) a fost agitată sub o atmosferă de hidrogen (1 atm) la temperatura camerei timp de 2 ore. După ce catalizatorul a fost separat prin filtrare, filtratul a fost diluat cu metanol, și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{20}H_{23}N_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 367,2; găsită 367,2.

Exemplul 9**N-(2-ciano-2',6'-difluorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă**

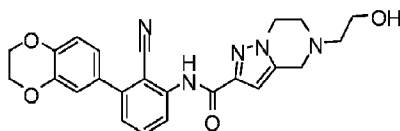
Un amestec de N-(3-bromo-2-cianofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c] piridin-2-carboxamidă (8,0 mg, 0,022 mmol) din Exemplul 2, *etapa 2*, acid 2,6-difluorofenilboronic (6,2 mg, 0,026 mmol) (*Aldrich, Cat#:470791*), diciclohexil(2'4'6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladiu (1:1) (3,5 mg, 0,0044 mmol), și K_3PO_4 (12 mg, 0,055 mmol) în tetrahidrofuran (0,4 mL) și apă (0,05 mL) a fost purtat cu azot. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore sub agitare viguroasă. După ce a fost răcit la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu metanol, și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{20}H_{15}F_2N_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 397,1; găsită 397,2.

Exemplul 10**N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-carboxamidă**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1 cu acidul 5-(terț-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilic (*AstaTech*, Cat#: 74720) înlocuind acidul 5-(terț-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxilic din *Etapa 2*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 402,2; găsită 402,2.

Exemplul 11

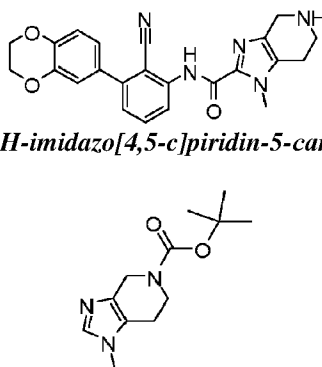
N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5-(2-hidroxietyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamidă



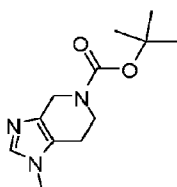
Un amestec de N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamidă (5,0 mg, 0,01 mmol) din Exemplul 10, 2-iodoetanol (6,4 mg, 0,04 mmol), și K_2CO_3 (8,6 mg, 0,06 mmol) în DMF (0,1 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{24}H_{24}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 446,2; găsită 446,3.

Exemplul 12

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă

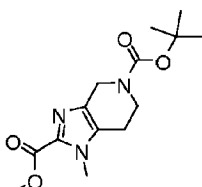


Etapa 1: 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil



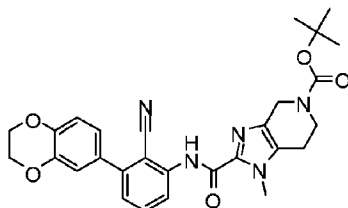
O soluție de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridină (80 mg, 0,60 mmol) (*Accela*, Cat#:SY032476), dicarbonat de di-terț-butil (140 mg, 0,66 mmol) și trietilamină (0,10 mL, 0,72 mmol) în diclorometan (4,0 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, și extrasă cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{12}H_{20}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 238,2; găsită 238,2.

Etapa 2: 2-metil 1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilat de 5-terț-butil



S-a adăugat n-butillitiu în hexani (2,5 M, 0,29 mL, 0,72 mmol) la o soluție rece (-78°C) a produsului brut din etapa 1 în tetrahidrofuran (3,0 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 30 min înainte de adăugarea de cloroforniat de metil (46 μL, 0,60 mmol). După ce a fost agitat la -78°C timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, și extrasă cu acetat de etil, uscată pe Na_2SO_4 , filtrată, și concentrată sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{14}H_{22}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 296,2; găsită 296,3.

Etapa 3: 2-([2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]amino)carbonil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil



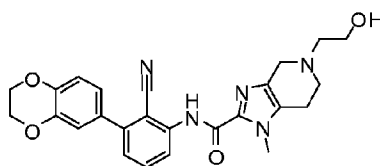
S-a adăugat terț-butoxid de potasiu (52 mg, 0,50 mmol) la o soluție din produsul brut din etapa 2, și 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril (25 mg, 0,10 mmol) din Exemplul 1, etapa 1 în tetrahidrofuran (0,5 mL). După ce a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, amestecul de reacție a fost stins cu apă, și extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 516,2; găsită 516,2.

Etapa 4: N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă

Produsul brut din etapa 3 a fost dizolvat în metanol (0,2 mL), și apoi tratat cu 4,0 M acid clorhidric în 1,4-dioxan (0,2 mL). După ce a fost agitată la 50°C timp de 2 ore, reacția a fost neutralizată cu soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 , și extrasă cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 416,2; găsită 416,3.

Exemplul 13

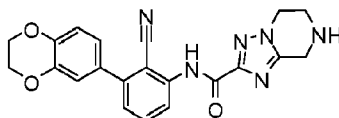
N-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)fenil)-5-(2-hidroxietyl)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 11, începând cu N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamida din Exemplul 12. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 460,2; găsită 460,3.

Exemplul 14

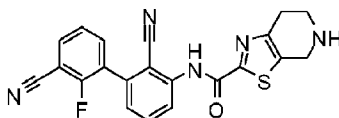
N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 12 cu 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazină (Ark Pharm, Cat#:AK-25630) înlocuind 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina din Etapa 1. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 403,2; găsită 403,2.

Exemplul 15

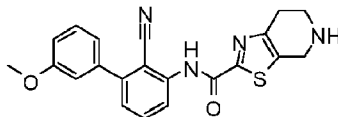
N-(2,3'-diciano-2'-fluorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul (3-ciano-2-fluorofenil)boronic (*Blocuri combi*, Cat#:BB-5008) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₁H₁₅FN₅OS (M+H)⁺: m/z = 404,1; găsită 404,2.

Exemplul 16

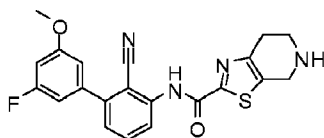
N-(2-ciano-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplu 2 cu acidul 3-metoxifenilboronic (*Aldrich*, Cat#: 441686) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₁H₁₉N₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 391,1; găsită 391,2.

Exemplul 17

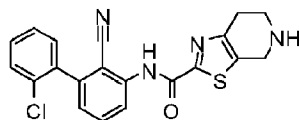
N-(2-ciano-3'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul (3-fluoro-5-metoxifenil)boronic (*Blocuri combi*, Cat#:BB-2775) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₁H₁₈FN₄O₂S (M+H)⁺: m/z = 409,1; găsită 409,2.

Exemplul 18

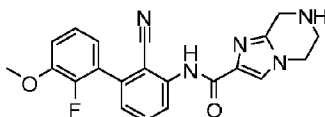
N-(2'-cloro-2-cianobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu acidul (2-clorofenil)boronic (*Aldrich*, Cat#: 445215) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₀H₁₆ClN₄OS (M+H)⁺: m/z = 395,1; găsită 395,1.

Exemplul 19

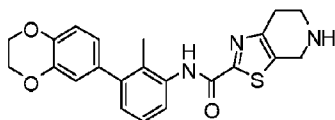
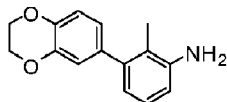
N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilatul de etil (*AstaTech*, Cat#: SC2741) înlocuind 2-etil 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilatul de 5-terț-butil din Etapa 1, și acidul (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic (*Blocuri combi*, Cat#: BB-2460) înlocuind acidul fenilboronic din Etapa 3. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C₂₁H₁₉FN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 392,2; găsită 392,3.

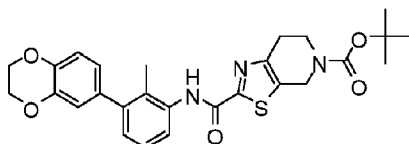
Exemplul 20

N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

**Etapa 1: 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilanilină**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *etapa 1*, începând cu 3-bromo-2-metilanilină (460 mg, 2,5 mmol) (*Blocuri combi*, Cat#:AN-1321). Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 30% acetat de etil în hexani pentru a da produsul dorit (502 mg, 83%). LCMS calculată pentru $C_{15}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺: m/z = 242,1; găsită 242,2.

Etapa 2: 2-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenilcarbamoil)-6, 7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilat de terț-butil



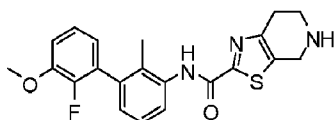
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2, *etapa 1* cu 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilanilina din *etapa 1* înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul. Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{27}H_{30}N_3O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 508,2; găsită 508,2.

Etapa 3: N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2, *Etapa 2*, începând cu 2-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenilcarbamoil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilatul de terț-butil din *etapa 2*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{22}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 408,1; găsită 408,2.

Exemplul 21

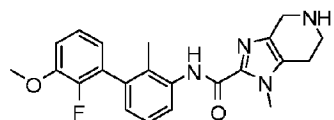
N-(2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



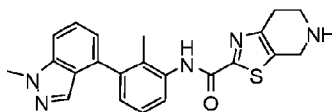
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilanilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic înlocuind acidul fenilboronic în *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{21}FN_3O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 398,1; găsită 398,2.

Exemplul 22

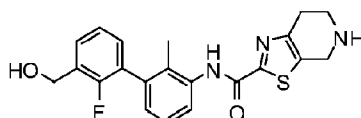
N-(2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c] piridin-2-carboxamidă



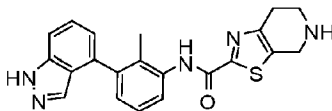
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 12, începând cu 2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-amina, preparată utilizând proceduri similare pentru sinteza de 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril din *Exemplul 1, Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 395,2; găsită 395,3.

Exemplul 23**N-[2-metil-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]****piridin-2-****carboxamidă**

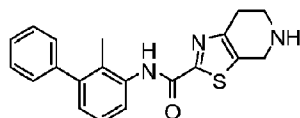
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilanilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul (1-metil-1H-indazol-4-il)boronic (*Blocuri combi*; cat#BB-9017) înlocuind acidul fenilboronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{22}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; găsită 404,3.

Exemplul 24**N-[2'-fluoro-3'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-****carboxamidă**

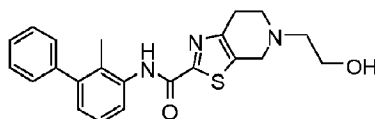
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilanilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul [2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]boronic (*Blocuri combi*, Cat#: BB-6579) înlocuind acidul fenilboronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{21}FN_3O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 398,1; găsită 398,2.

Exemplul 25**N-[3-(1H-indazol-4-il)-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilanilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul indazol-4-boronic clorhidrat (*Aldrich*, Cat#: 709379) înlocuind acidul fenilboronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{20}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 390,1; găsită 390,2.

Exemplul 26**N-(2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilanilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{20}H_{20}N_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 350,1; găsită 350,2.

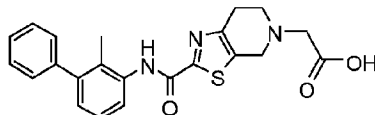
Exemplul 27**5-(2-hidroxietil)-N-(2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 11, începând cu N-(2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida din Exemplul 26. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru

a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{24}N_3O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 394,2; găsită 394,2.

Exemplul 28

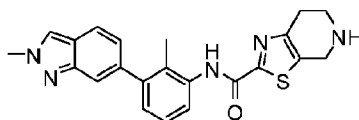
Acid 2-(2-(2-metilbifenil-3-ilcarbamoi)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il) acetic



Acidul glioxalic monohidrat (9,9 mg, 0,11 mmol) a fost adăugat la o soluție de N-(2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă (17 mg, 0,05 mmol) din Exemplul 26, și N,N-diizopropiletilamină (19 μL, 0,11 mmol) în diclorometan (0,5 mL). După s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 min, s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (33 mg, 0,15 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{22}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 408,1; găsită 408,2.

Exemplul 29

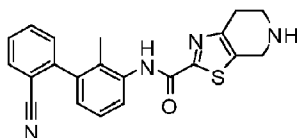
N-[2-metil-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilnilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul 2-metil-2H-indazol-6-ilboronic pinacol ester (*Blocuri combi*, Cat#:PN-9131) înlocuind acidul fenilboronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{22}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z = 404,2; găsită 404,2.

Exemplul 30

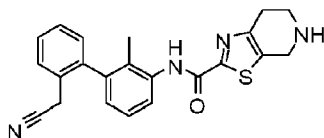
N-(2'-(cianometil)-2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilnilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul 2-cianofenilboronic (*Aldrich*, Cat#: 521396) înlocuind acidul fenilboronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{19}N_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 375,1; găsită 375,2.

Exemplul 31

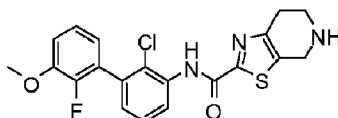
N-[2'-(cianometil)-2-metilbifenil-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



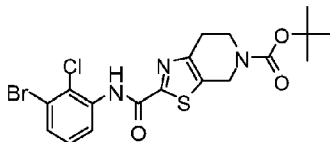
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 3-bromo-2-metilnilina înlocuind 2-amino-6-bromobenzonitrilul din *Etapa 1*, și acidul 2-(cianometil)fenilboronic (*Blocuri combi*, Cat#:BB-2136) înlocuind acidul fenilboronic în *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{21}N_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 389,1; găsită 389,2.

Exemplul 32

N-(2-cloro-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă

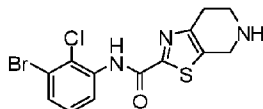


Etapa 1: 2-(3-bromo-2-clorofenilcarbamoil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilat de terț-butil



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2, *Etapa 1*, începând cu 3-bromo-2-cloroanilina (206 mg, 0,10 mmol) (*AstaTech*, Cat#:CL9068) și 2-etil 6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilatul de 5-terț-butil (312 mg, 0,10 mmol). Produsul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{18}H_{20}BrClN_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 472,0; găsită 472,0.

Etapa 2: N-(3-bromo-2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



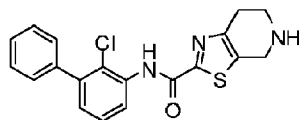
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2, *Etapa 2*, începând cu 2-(3-bromo-2-clorofenilcarbamoil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilatul de terț-butil din etapa 1. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 5% metanol în diclorometan pentru a da produsul dorit (238 mg, 64% în 2 etape). LCMS calculată pentru $C_{13}H_{12}BrClN_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 372,0; găsită 372,0.

Etapa 3: N-(2-cloro-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo [5,4-c]piridin-2-carboxamidă

Un amestec de N-(3-bromo-2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c] piridin-2-carboxamidă (10,0 mg, 0,027 mmol), acid (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic (5,02 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (11 mg, 0,054 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (3,1 mg, 0,0027 mmol) în 1,4-dioxan (0,15 mL) și apă (10 μ L) a fost agitat la 100°C timp de 1 oră. După ce a fost răcit la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu metanol, și purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{20}H_{18}ClFN_3O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 418,1; găsită 418,2.

Exemplul 33

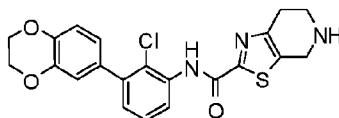
N-(2-clorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 32 cu acidul fenilboronic înlocuind acidul (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{19}H_{17}ClN_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 370,1; găsită 370,2.

Exemplul 34

N-[2-cloro-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo [5,4-c]piridin-2-carboxamidă

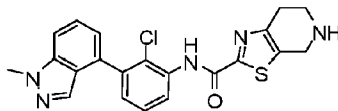


Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 32 cu acidul 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic înlocuind acidul (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a

da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{19}ClN_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 428,1; găsită 428,2.

Exemplul 35

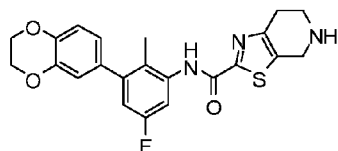
N-(2-cloro-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 32 cu acidul 1-metil-1H-indazol-4-boronic (*Blocuri combi*; cat#BB-9017) înlocuind acidul (2-fluoro-3-metoxifenil)boronic din *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{19}ClN_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 428,1; găsită 428,2.

Exemplul 36

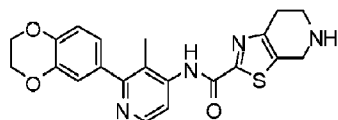
N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-fluoro-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 20 cu 3-bromo-5-fluoro-2-metilanilina (*ArkPharm*, Cat#:AK-82467) înlocuind 3-bromo-2-metilanilina din *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{21}FN_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 426,1; găsită 426,2.

Exemplul 37

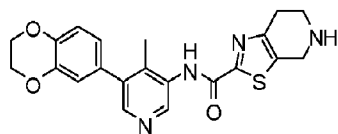
N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3] tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 20 cu 2-cloro-3-metilpiridin-4-amina (*AstaTech*, Cat#:25664) înlocuind 3-bromo-2-metilanilina din *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{21}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 409,1; găsită 409,2.

Exemplul 38

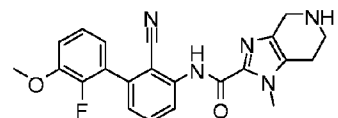
N-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-metilpiridin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3] tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 20 cu 5-bromo-4-metilpiridin-3-amina (*AstaTech*, Cat#: 36169) înlocuind 3-bromo-2-metilanilina din *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{21}H_{21}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 409,1; găsită 409,2.

Exemplul 39

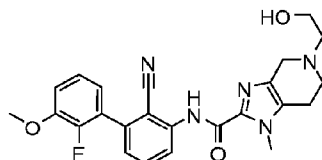
N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 12, *Etapele 3 până la 4*, începând cu 2-metil 1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilatul de 5-terț-butil din Exemplul 12, *Etapa 2* și 3-amino-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-2-carbonitril, preparat utilizând proceduri similare pentru sinteza de 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril din Exemplul 1, *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{22}H_{21}FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 406,2; găsită 406,2.

Exemplul 40

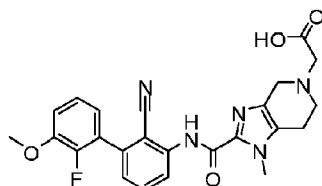
N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 11, începând cu N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamida din Exemplul 39. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 450,2; găsită 450,2.

Exemplul 41

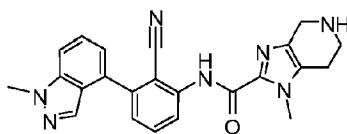
Acid (2-[(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)acetic



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 28, începând cu N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamida din Exemplul 39. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{24}H_{23}FN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 464,2; găsită 464,2.

Exemplul 42

N-(2-ciano-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2-carboxamidă



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 12, *Etapele 3 până la 4*, începând cu 2-metil 1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilatul de 5-terț-butil din Exemplul 12, *Etapa 2* și 2-amino-6-(1-metil-1H-indazol-4-il)benzonitril, preparat utilizând proceduri similare pentru sinteza de 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril din Exemplul 1, *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru $C_{23}H_{22}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 412,2; găsită 412,2.

Exemplu A. Test de legare al fluorescenței omogene rezolvate în timp (HTRF) PD-1/PD-L1

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

asemenea cumpărată de la AcroBiosystems (PD1-H5257). Proteinele PD-L1 și PD-1 au fost diluate în tamponul de testare și 10 μ L au fost adăugați la godeul plăcii. Plăcile au fost centrifugate și proteinele au fost preincubate cu inhibitori timp de 40 minute. Incubarea a fost urmată de adăugarea a 10 μ L de tampon de detecție HTRF suplimentat IgG anti-uman marcat cu Europiu criptat (PerkinElmer-AD0212) specific pentru Fc și anticorpul anti-His conjugat la SureLight®-Allophycocyanin (APC, PerkinElmer-AD0059H). După centrifugare, placa a fost incubată la 25°C timp de 60 min, înainte de a citi pe un cititor de placă PHERAstar FS (raport 665nm/620nm). Concentrațiile finale în test au fost - 3 nM PD1, 10 nM PD-L1, 1 nM IgG anti-umană europiu și 20 nM anti-His-Allophycocyanin. Determinarea IC₅₀ a fost efectuată prin ajustarea curbei de activitate de control procentuală versus log din concentrația inhibitoare utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

Compușii din prezenta divulgare, cum au fost exemplificați în Exemplele 1-42, au prezentat valori IC₅₀ în următoarele intervale: + = IC₅₀ ≤ 100 nM; ++ = 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM; +++ = 500 nM < IC₅₀ ≤ 10000 nM.

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

Tabelul 1

Exemplu	IC ₅₀ a HTRF PD-1/PD-L1 (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	++
9	+
10	++
11	++
12	+
13	+
14	+++
15	++
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+++
25	+
26	+
27	+
28	+
29	++

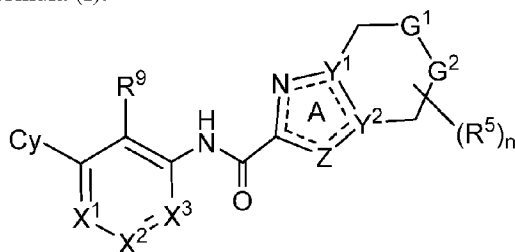
Exemplu	IC ₅₀ a HTRF PD-1/PD-L1 (nM)
30	++
31	+++
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+++
38	+++
39	+
40	+
41	++
42	++

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2013/157021
- YOUNG WENDY B ET AL: "Discovery of highly potent and selective Bruton's tyrosine kinase inhibitors: Pyridazinone analogs with improved metabolic stability", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 26, no. 2, January 2016 (2016-01), pages 575-579, XP029380242, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2015.11.076
- WO-A2-2009/039397
- YOUNG, W.B. ET AL.: "Potent and selective Bruton's tyrosine kinase inhibitors: Discovery of GDC-0834", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, 2015, pages 1333-1337, XP002772334,
- M. A. POSTOW ET AL: "Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 33, no. 17, 20 January 2015 (2015-01-20), pages 1974-1982, XP55320016, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula (I):



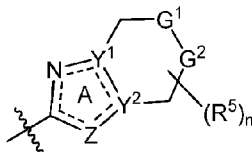
(I)

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

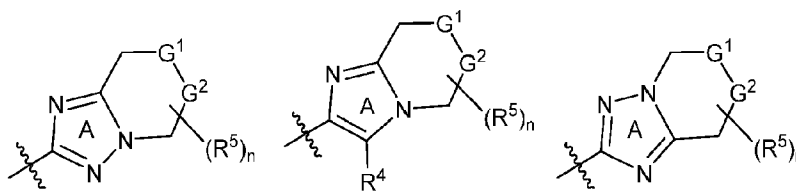
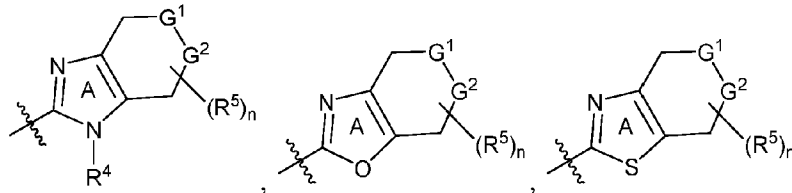
(i) G¹ este NR⁶ și G² este CR⁷R⁷; sau

(ii) G¹ este CR⁶R⁶ și G² este NR⁷;

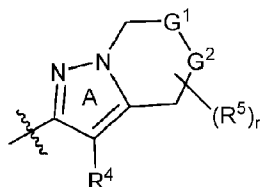
radicalul:



este selectat dintre:



și



X^1 este N sau CR^1 ;

X^2 este N sau CR^2 ;

X^3 este N sau CR^3 ;

Cy este fenil, 2-tiofenil, 3-tiofenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, ciclohexil, ciclohexenil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 1,3-benzodioxin-5-il, 2-metilindazol-6-il sau 1-metilindazol-4-il, din care fiecare este substituit opțional cu 1 până la 5 substituenți R^8 selectați în mod independent;

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OR^{10} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NHR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$, $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , aril C_{6-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^1 , R^2 , R^3 și R^{10} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d selectați în mod independent;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, și $S(O)_2NR^aR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

sau doi substituenți R^5 atașați la același atom de carbon, luați împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil C_{3-6} sau un inel heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri, în care inelul cicloalchil C_{3-6} și inelul heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, NO_2 , OR^{11} , SR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $NR^{11}R^{11}$, $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(=NR^{11})R^{11}$, $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NOH)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(=NCN)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, sau $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{11} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^d ;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , CN, OH, NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , halo, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$,

sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄-, haloalcoxi C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ, în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-6 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₆-, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C₂₋₄-, alchinil C₂₋

4, halo, haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$, în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , haloalchil C_{1-4} , și haloalcoxi C_{1-4} ai R^j sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q ;

sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri, luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate, formează un cicloalchil C_{3-6} sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N și S;

fiecare R^i sau R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^i sau R^k sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R^p selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^r împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

fiecare R^o sau R^r este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} , în care alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} , și alchinil C_{2-4} ai R^o sau R^r sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q ;

fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, haloalchil C_{1-6} , alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alchilio C_{1-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C_{3-6} , NHR^{12} și $NR^{12}R^{12}$, în care alchil C_{1-6} , fenil, cicloalchil C_{3-6} , heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenil, cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R^{12} este în mod independent alchil C_{1-6} ;

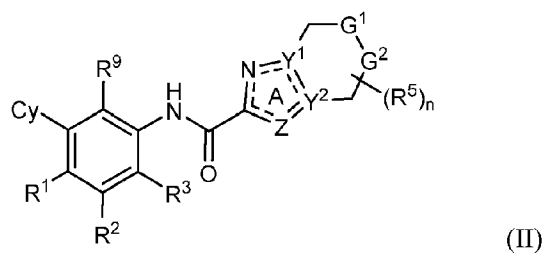
este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4.

2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, în care:

R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , $-NH$ -alchil C_{1-4} , $-N$ (alchil C_{1-4}) $_2$, $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR$ în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-4} substituiți opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ; și în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} și alcoxi C_{1-4} ai R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} .

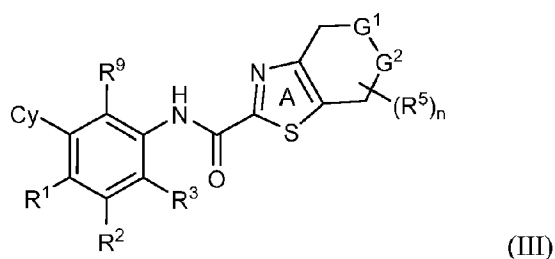
3. Compusul conform revendicării 1, având:

a) Formula (II):



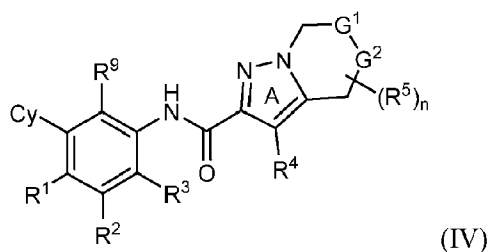
sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoisomer al acestuia; sau

b) Formula (III):



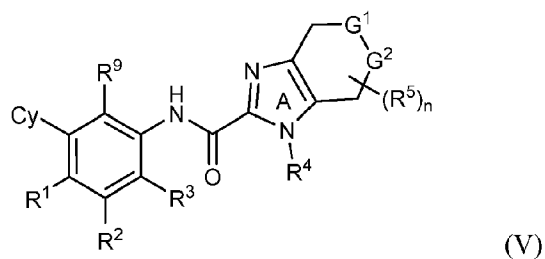
sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoisomer al acestuia; sau

c) Formula (IV):



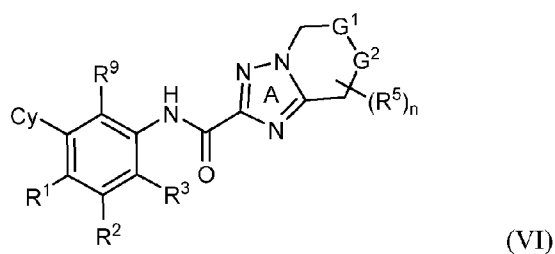
sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoisomer al acestuia; sau

d) Formula (V):



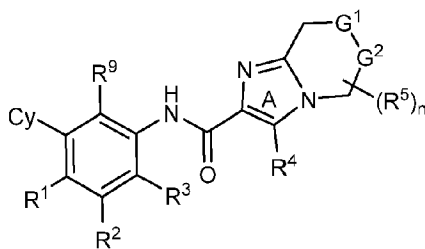
sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoisomer al acestuia; sau

e) Formula (VI):



sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoisomer al acestuia; sau

f) Formula (VII):



(VII)

sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia.

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- a) R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , și haloalcoxi C_{1-4} ; sau
- b) R^1 este H, R^2 este H sau halo, și R^3 este H.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- a) R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , sau NH_2 ; sau
- b) R^9 este halo, alchil C_{1-6} , sau CN; sau
- c) R^9 este CH_3 , CN sau halo.

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care R^5 este H.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-6, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- a) G^1 este NR^6 și G^2 este CR^7R^7 ; sau
- b) G^1 este CR^6R^6 și G^2 este NR^7 .

8. Compusul conform revendicării 7, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care R^6 este H sau alchil C_{1-6} substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b .

9. Compusul conform revendicării 7, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care R^7 este H sau alchil C_{1-6} substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b .

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-9, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- a) fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, și $C(O)OR^c$; sau
- b) fiecare R^b substituent este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , CN, OH, și $C(O)OR^c$.

11. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- a) R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , -NH-alchil C_{1-4} , -N(alchil C_{1-4})₂, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)2R^{10}$, $NR^{10}S(O)2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, și $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, în care fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-4} substituiți opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ; și în care alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} și alcoxi C_{1-4} ai R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre halo, OH, CN și alcoxi C_{1-4} ;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, și $S(O)_2NR^aR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^9 este halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{11} , SR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $NR^{11}R^{11}$, $NHOR^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $OC(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^{11}S(O)R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $S(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$, sau $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^9 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b ;

fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$; în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} , în care alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^f selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, și $S(O)_2NR^gR^g$;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NH_2 , OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, și $S(O)_2NR^eR^e$;

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ;

fiecare R^f este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} ;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și

indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3 sau 4; sau

b) R^1 , R^2 și R^3 sunt fiecare selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-6} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , -NH-alchil C_{1-4} și -N(alchil C_{1-4})₂;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, și $C(O)OR^a$, în care alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} ai R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și R^8 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R^b ;

sau doi substituenți R^8 adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C_{3-6} fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul fenil fuzionat, inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat, inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat și inelul cicloalchil C_{3-6} fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent;

R⁹ este halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, NO₂, sau NH₂, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, și haloalcoxi C₁₋₆ ai R⁹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^b;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, NHR^c, NR^cR^c, și NR^cC(O)R^c; în care alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și haloalcoxi C₁₋₆ ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NH₂, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, NHR^e, NR^eR^e, și NR^eC(O)R^e;

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și

indicele n este un număr întreg dintre 1 sau 2; sau

c) R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, și haloalcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ și R⁸ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, și C(O)OR^a, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆ ai R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ și R⁸ sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^b;

sau doi substituenți R⁸ adiacenți pe inelul Cy, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel heterocicloalchil cu 5, 6, sau 7 membri fuzionat, sau un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat, în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat au fiecare 1-4 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre N, O și S și în care inelul heterocicloalchil cu 5, 6 sau 7 membri fuzionat și inelul heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sunt fiecare substituite opțional cu 1 sau 2 substituenți R^b selectați în mod independent;

R⁹ este halo, alchil C₁₋₆, sau CN;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆;

fiecare substituent R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, și C(O)OR^c;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆;

este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic; și

indicele n este un număr întreg dintre 1 sau 2.

12. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul este selectat dintre:

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-(2-cianobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-[2-ciano-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-(2-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-(2-ciano-3-ciclohex-1-en-1-ilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-(2-ciano-2',6'-difluorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamidă;

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5-(2-hidroxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamidă;

N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazin-2-carboxamidă;
 N-(2,3'-diciano-2'-fluorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-ciano-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-ciano-3'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2'-cloro-2-cianobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamidă;
 N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c] piridin-2-carboxamidă;
 N-[2-metil-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-4,5,6, 7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[2'-fluoro-3'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c] piridin-2-carboxamidă;
 N-[3-(1H-indazol-4-il)-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 5-(2-hidroxietil)-N-(2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 Acid 2-(2-(2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)acetic;
 N-[2-metil-3-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2'-ciano-2-metilbifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[2'-(cianometil)-2-metilbifenil-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-cloro-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-clorobifenil-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[2-cloro-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-cloro-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-fluoro-2-metilfenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3] tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-metilpiridin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3] tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c] piridin-2-carboxamidă;
 N-(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă;
 Acid (2-[(2-ciano-2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)acetic; și
 N-(2-ciano-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamidă.

13. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoisomer al acestuia, sau un compus conform revendicării 12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient.

14. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia; un compus conform revendicării 12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau o compoziție conform revendicării 13, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu inhibarea interacțiunii PD-1/PD-L1, în care boala sau tulburare este cancer sau o infecție.

15. Compusul, sarea, stereoizomerul, sau compoziția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 14, în care boala sau tulburarea este o infecție, și infecția este o infecție virală.

16. Compusul, sarea, stereoizomerul, sau compoziția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 14, în care boala sau tulburarea este cancerul.

17. Compusul, sarea, stereoizomerul, sau compoziția pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 16, în care:

(a) cancerul este selectat dintre cancer osos, cancer la piele, cancer de cap sau gât, melanom malign cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer la stomac, cancer testicular, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometriu, carcinom de col uterin, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, limfom non-Hodgkin, cancer de esofag, cancer al intestinului subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer de glandă tiroidă, cancer de glandă paratiroidă, cancer de glandă suprarenală, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer de penis, leucemii cronice sau acute, tumori solide de copilărie, limfom limfocitar, cancer de vezică, carcinom de pelvis renal, neoplasm al sistemului nervos central (CNS), limfom primar al sistemului nervos central (CNS), angieneză tumorală, tumoare așirei spinării, gliom stem cerebral, adenom pituitar, sarcom Kaposi, cancer epidermoid, cancer al celulei scuamoase, limfom cu celule T, cancere induse de mediu incluzându-le pe cele induse de azbest, melanom, melanom malign metastatic, cancer renal, carcinom cu celule clare, cancer la prostată, adenocarcinom la prostată refractar la hormoni, cancer la sân, cancer la colon, cancer pulmonar, cancer pulmonar nonmicrocelular, tumori solide, cancer endometrial, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer gastric, cancer la tiroidă, glioblastom, sarcom, cancere hematologice, limfom, leucemie, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mielogenă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom cu celule de manta, limfom non-Hodgkin, limfom non-Hodgkin (NHL) recidivat sau refractar, limfom folicular recurent, limfom Hodgkin, și mielom multiplu; sau

(b) cancerul este un cancer metastatic care exprimă PD-L1; sau

(c) cancerul este cancer pulmonar; sau

(d) cancerul este cancer pulmonar nonmicrocelular; sau

(e) cancerul este cancer la rinichi; sau

(f) cancerul este cancer hepatic; sau

(g) cancerul este melanom; sau

(h) cancerul este cancer de vezică sau

(i) cancerul este cancer de uretră; sau

(j) cancerul este cancer renal; sau

(k) cancerul este carcinom cu celule renale cu celule clare.

18. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia; un compus conform revendicării 12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau o compoziție conform revendicării 13, pentru utilizare într-o metodă de amplificare, stimulare și/sau creștere a răspunsului imunitar la un pacient.