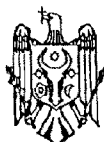




MD/EP 3755703 T2 2022.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3755703 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 487/08 (2006.01.01)
C07D 403/12 (2006.01.01)
C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 239/28 (2006.01.01)
C07D 403/14 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0010 (22) Data de depozit: 2019.02.19 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19708757.0, 2019.02.19 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3755703, 2020.12.30 (31) Numărul cererii prioritare: 201862632702 P; 201862672772 P; 201862750371 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.02.20; 2018.05.17; 2018.10.25 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2022, 2022.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 18/2022, 2022.05.04 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2021, 2021.01.31
(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US (72) Inventatori: VECHORKIN Oleg, US; PAN Jun, US; SOKOLSKY Alexander, US; STYDUHAR Evan, US; YE Qinda, US; YAO Wenqing, US (73) Titular: INCYTE CORPORATION, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Derivați N-(fenil)-2-(fenil)pirimidin-4-carboxamidă și compuși înrudiți ca inhibitori HPK1 pentru tratarea cancerului

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la derivați N-(fenil)-2-(fenil)pirimidin-4-carboxamidă și la compușii înrudiți cu formula I ca inhibitori HPK1 (descendenți hematopoietici de kinază

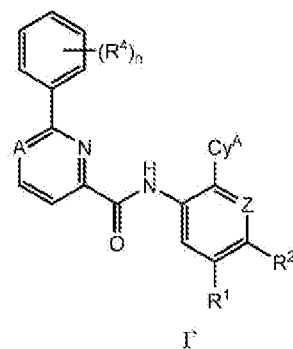
2

1) pentru tratarea cancerului, cum ar fi cancer de sân, cancer colorectal, cancer pulmonar, cancer ovarian, și cancer pancreatic. Compușii preferați sunt de ex. N-(5-Fluoro-2-(2-(piridin-

MD/EP 3755703 T2 2022.10.31

2-il)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă și N-(5-Fluoro-2-(hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă.

Revendicări: 44



(54) N-(phenyl)-2-(phenyl)pyrimidine-4-carboxamide derivatives and related compounds as HPK1 inhibitors for treating cancer

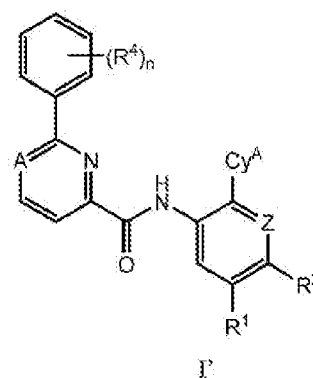
(57) Abstract:

1

The present invention relates to N-(phenyl)-2-(phenyl)pyrimidine-4-carboxamide derivatives and related compounds of formula I as HPK1 (Hematopoietic progenitor kinase 1) inhibitors for treating cancer, such as e.g. breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, ovarian cancer, and pancreatic cancer. Preferred compounds are e.g. N-(5-Fluoro-2-(2-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)-2-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxamide and N-(5-Fluoro-2-(hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-yl)phenyl)-2-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxamide.

Claims: 44

2



Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIUL INVENȚIEI

- 5 Divulgarea furnizează compuși precum și compoziții ale acestora și metode de utilizare. Compușii modulează activitatea descendentei hematopoietice a kinazei 1 (HPK1) și sunt utili în tratamentul diferitelor boli incluzând cancerul.

BAZELE INVENȚIEI

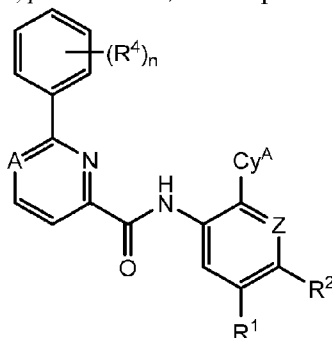
- 10 Descendenta hematopoietică a kinazei 1 (HPK1) clonată inițial din celule descendente hematopoietice este un membru al familiei de kinaze kinaze kinaze (MAP4K), care include MAP4K1/HPK1, MAP4K2/GCK, MAP4K3/GLK, MAP4K4/HGK, MAP4K5/KHS, și MAP4K6/MINK (Hu, M.C., și colab., Genes Dev, 1996. 10(18): pag. 2251-64). HPK1 este de interes particular deoarece este predominant exprimată în celulele hematopoietice cum ar fi celule T, celule B, macrofage, celule dendritice, neutrofile, și mastocite (Hu, M.C., și colab., Genes Dev, 1996. 10(18): pag. 2251-64; Kiefer, F., și colab., EMBO J, 1996. 15(24): pag. 7013-25). S-a arătat că activitatea kinazei HPK1 este indusă după activarea receptorilor celulei T (TCR) (Liou, J., și colab., Immunity, 2000. 12(4): pag. 399-408), receptorilor celulei B (BCR) (Liou, J., și colab., Immunity, 2000. 12(4): pag. 399-408), care transformă receptorul factorului de creștere (TGF-βR) (Wang, W., și colab., J Biol Chem, 1997. 272(36): pag. 22771-5; Zhou, G., și colab., J Biol Chem, 1999. 274(19): pag. 13133-8), sau receptorii PGE₂ cuplați Gs (EP2 și EP4) (Ikegami, R., și colab., J Immunol, 2001. 166(7): pag. 4689-96). Ca atare, HPK1 reglează diverse funcții ale diferitelor celule imune.

- HPK1 este importantă în reglarea funcțiilor diferitelor celule imune și a fost implicată în boli autoimune și imunitate anti-tumorală (Shui, J.W., și colab., Nat Immunol, 2007. 8(1): pag. 84-91; Wang, X., și colab., J Biol Chem, 2012. 287(14): pag. 11037-48). Șoarecii knockout HPK1 au fost mai susceptibili la inducerea de encefalomielită autoimună experimentală (EAE) (Shui, J.W., și colab., Nat Immunol, 2007. 8(1): pag. 84-91). La om, HPK1 a fost subreglată în celulele mononucleare ale sângelui periferic al pacienților cu artrită psoriazică sau al pacienților cu lupus eritematos sistemic al celulelor T (SLE) (Batiwalla, F.M., și colab., Mol Med, 2005. 11(1-12): pag. 21-9). Acele observații au sugerat că atenuarea activității HPK1 poate contribui la autoimunitatea pacienților. Mai mult, HPK1 poate de asemenea controla imunitatea anti-tumorală prin mecanismele dependente de celulele T. În modelul tumoral de carcinom pulmonar Lewis care produce PGE₂, tumorile s-au dezvoltat mai încet la șoarecii knockout HPK1 în comparație cu șoarecii de tip sălbatic (vezi US 2007/0087988). În plus, s-a arătat că acel transfer adoptiv al celulelor T deficiente HPK1 a fost mai eficient în controlarea creșterii tumorii și metastazei decât celulele T de tip sălbatic (Alzabin, S., și colab., Cancer Immunol Immunother, 2010. 59(3): pag. 419-29). În mod similar, BMDC-urile de la șoarecii knockout HPK1 au fost mai eficiente în montarea unui răspuns al celulelor T pentru a eradica carcinomul pulmonar Lewis în comparație cu BMDC-urile de tip sălbatic (Alzabin, S., și colab., J Immunol, 2009. 182(10): pag. 6187-94). Aceste date, în conjuncție cu expresia restricționată a HPK1 în celulele hematopoietice și lipsa efectului asupra dezvoltării normale a celulelor imune, sugerează că HPK1 este un medicament țintă pentru sporirea imunității antitumorale. Corespunzător, există o necesitate pentru noi compuși care să moduleze activitatea HPK1.

WO 2016/205942 se referă la derivați amino-5-(6-(piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-6(7H)-onă-tienopiridinonă ca inhibitori ai descendentei hematopoietice a kinazei 1 (HPK1).

REZUMAT

Prezenta divulgare furnizează, printre altele, un compus cu Formula (I'):



I'

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabilele constituente sunt definite aici.

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

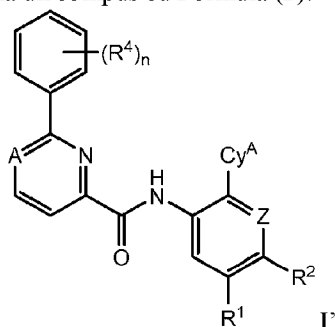
Prezenta divulgare mai furnizează metode de inhibare a activității HPK1, care cuprind administrarea la un individ a unui compus din divulgare, sau a unei săruri acceptabile farmaceutice a acestuia. Prezenta divulgare furnizează de asemenea utilizări ale compuşilor descriși aici în fabricarea unui medicament pentru utilizare în terapie. Prezenta divulgare furnizează de asemenea compuşii descriși aici pentru utilizare în terapie.

Prezenta divulgare mai furnizează metode pentru tratarea unei boli sau tulburări la un pacient, cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus din divulgare, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

DESCRIERE DETALIATĂ

Compuși

Prezenta divulgare furnizează un compus cu Formula (I'):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

Cy^A este cicloalchil C₃₋₁₂ sau heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchilului cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₂ și heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A;

A este N sau CR¹⁶;

R¹⁶ este selectat dintre H, D, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a16}, SR^{a16}, C(O)R^{b16}, C(O)NR^{c16}R^{d16}, C(O)OR^{a16}, OC(O)R^{b16}, OC(O)NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}C(O)R^{b16}, NR^{c16}C(O)OR^{a16}, NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}, NRC¹⁶S(O)R^{b16}, NR^{c16}S(O)₂R^{b16}, NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}, S(O)R^{b16}, S(O)NR^{c16}R^{d16}, S(O)₂R^{b16}, S(O)₂NR^{c16}R^{d16} și BR^{h16}Rⁱ¹⁶; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

R¹ este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C₁₋₆, OR^{a15} și NR^{c15}R^{d15}; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NOR^a)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, S(O)₂NR^cR^d și BR^hRⁱ; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

Cy² este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroarilului cu 5-10 membri și heterocicloalchilului cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

Z este N sau CR³;

R³ este selectat dintre H, D, Cy³, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOR^{a4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4},

$S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ și $BR^{h4}R^{i4}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

Cy^3 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroarilului cu 5-10 membri și heterocicloalchilului cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-10} , heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

fiecare R^4 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} , heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a8} , SR^{a8} , $C(O)R^{b8}$, $C(O)NR^{c8}R^{d8}$, $C(O)OR^{a8}$, $OC(O)R^{b8}$, $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{e8}R^{d8}$, $NR^{c8}C(O)R^{b8}$, $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$, $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$, $C(=NR^{e8})R^{b8}$, $C(=NOR^{a8})R^{b8}$, $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$, $NR^{c8}S(O)R^{b8}$, $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$, $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$, $S(O)R^{b8}$, $S(O)NR^{c8}R^{d8}$, $S(O)_2R^{b8}$, $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ și $BR^{h8}R^{i8}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^5 ;

fiecare R^5 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} , heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{e9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ și $BR^{h9}R^{i9}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^6 ;

fiecare R^6 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{e10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, și $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

fiecare R^A este selectat dintre H, D, Cy^1 , alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a11} , SR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{e11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NOR^{a11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ și $BR^{h11}R^{i11}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

Cy^1 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroarilului cu 5-10 membri și heterocicloalchilului cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-10} , heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

fiecare R^7 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} , heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a12} , SR^{a12} , $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{e12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NOR^{a12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ și $BR^{h12}R^{i12}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril

C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

5 fiecare R⁸ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a13}, SR^{a13}, C(O)R^{b13}, C(O)NR^{c13}R^{d13}, C(O)OR^{a13}, NR^{c13}R^{d13}, NR^{c13}C(O)R^{b13}, NR^{c13}C(O)OR^{a13}, NR^{c13}S(O)R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}, S(O)R^{b13}, S(O)NR^{c13}R^{d13}, S(O)₂R^{b13} S(O)₂NR^{c13}R^{d13} și BR^{h13}Rⁱ¹³; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁹;

15 fiecare R⁹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a14}, SR^{a14}, C(O)R^{b14}, C(O)NR^{c14}R^{d14}, C(O)OR^{a14}, NR^{c14}R^{d14}, NR^{c14}C(O)R^{b14}, NR^{c14}C(O)OR^{a14}, NR^{c14}S(O)R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}, S(O)R^{b14}, S(O)NR^{c14}R^{d14}, S(O)₂R^{b14} și S(O)₂NR^{c14}R^{d14}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, C₆₋₁₀ aril, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

20 fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} și BR^{h1}Rⁱ¹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

25 fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} S(O)₂NR^{c2}R^{d2} și BR^{h2}Rⁱ²; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹²;

40 fiecare R¹² este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} și S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

50 fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOR^{a5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5} și BR^{h5}Rⁱ⁵; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁴;

60 fiecare R¹⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-

- alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6} și BR^{h6}Rⁱ⁶; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;
- 5 fiecare R¹⁵ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, NR^{c7}S(O)R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7} și S(O)₂NR^{c7}R^{d7}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- 10 fiecare R^a, R^c și R^d este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;
- 15 sau orice R^c și R^d atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;
- 20 fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;
- 25 fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;
- 30 fiecare R^h și Rⁱ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
- sau orice R^h și Rⁱ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- 35 fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;
- 40 sau orice R^{c1} și R^{d1} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;
- 45 fiecare R^{b1} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;
- 50 fiecare R^{e1} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;
- 55 fiecare R^{h1} și Rⁱ¹ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
- sau orice R^{h1} și Rⁱ¹ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- 60 fiecare R^{a2}, R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹²;

sau orice R^{c2} și R^{d2} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

5 fiecare R^{b2} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

fiecare R^{h2} și R^{i2} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

10 sau orice R^{h2} și R^{i2} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a3} , R^{c3} și R^{d3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

15 fiecare R^{b3} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

20 fiecare R^{a4} , R^{c4} și R^{d4} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

25 sau orice R^{c4} și R^{d4} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

30 fiecare R^{b4} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

fiecare R^{e4} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

35 fiecare R^{h4} și R^{i4} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h4} și R^{i4} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre C_{1-6} alchil;

40 fiecare R^{a5} , R^{c5} și R^{d5} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

45 sau orice R^{c5} și R^{d5} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

50 fiecare R^{b5} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

fiecare R^{e5} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

55 fiecare R^{h5} și R^{i5} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h5} și R^{i5} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

60 fiecare R^{a6} , R^{c6} și R^{d6} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10

membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;

sau orice R^{c6} și R^{d6} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;

5 fiecare R^{b6} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;

10 fiecare R^{h6} și Rⁱ⁶ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;

sau orice R^{h6} și Rⁱ⁶ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

15 fiecare R^{a7}, R^{c7} și R^{d7} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

20 fiecare R^{b7} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

25 fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

sau orice R^{c8} și R^{d8} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

30 fiecare R^{b8} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

35 fiecare R^{e8} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;

40 fiecare R^{h8} și Rⁱ⁸ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;

sau orice R^{h8} și Rⁱ⁸ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

45 fiecare R^{a9}, R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

sau orice R^{c9} și R^{d9} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

50 fiecare R^{b9} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

55 fiecare R^{h9} și Rⁱ⁹ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;

sau orice R^{h9} și Rⁱ⁹ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

60 fiecare R^{a10}, R^{c10} și R^{d10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

- fiecare R^{b10} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 5 fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 10 sau orice R^{c11} și R^{d11} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 15 fiecare R^{b11} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 20 fiecare R^{e11} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 25 fiecare R^{h11} și R^{i11} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- 30 sau orice R^{h11} și R^{i11} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 35 fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 40 sau orice R^{c12} și R^{d12} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 45 fiecare R^{b12} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 50 fiecare R^{e12} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 55 fiecare R^{h12} și R^{i12} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- 60 sau orice R^{h12} și R^{i12} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 65 fiecare R^{a13} , R^{c13} și R^{d13} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- 70 sau orice R^{c13} și R^{d13} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- 75 fiecare R^{b13} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- 80 fiecare R^{e13} și R^{i13} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- 85 sau orice R^{h13} și R^{i13} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

- fiecare R^{a14} , R^{c14} și R^{d14} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 5 fiecare R^{b14} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 10 fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 15 fiecare R^{b16} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 20 fiecare R^{h16} și R^{i16} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ; sau orice R^{h16} și R^{i16} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ; și
- 25 fiecare R^g este selectat în mod independent dintre OH, NO_2 , CN, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , cicloalchil C_{3-6} -alchilen C_{1-2} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , HO-alcoxi C_{1-3} , HO-alchil C_{1-3} , ciano-alchil C_{1-3} , H_2N -alchil C_{1-3} , amino, alchilamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})amino, tio, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfinil C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, carboxi, alchilcarbonil C_{1-6} , alcocicarbonil C_{1-6} , alchilcarbonilamino C_{1-6} , alchilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C_{1-6} , și di(alchil C_{1-6})aminocarbonilamino; și
- 30 n este 0, 1, 2, 3 sau 4.
- Prezenta divulgare furnizează un compus cu Formula (I') sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
- 35 Cy^A este C_{3-12} cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchilului cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-12} și heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A ;
- 40 A este N sau CR^{16} ;
- R^{16} este selectat dintre H, D, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a16} , SR^{a16} , $C(O)R^{b16}$, $C(O)NR^{c16}R^{d16}$, $C(O)OR^{a16}$, $OC(O)R^{b16}$, $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$, $NR^{c16}R^{d16}$, $NR^{c16}C(O)R^{b16}$, $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$, $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$, $NR^{c16}S(O)R^{b16}$, $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$, $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$, $S(O)R^{b16}$, $S(O)NR^{c16}R^{d16}$, $S(O)_2R^{b16}$, $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ și $BR^{h16}R^{i16}$, în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 45 R^1 este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C_{1-6} și OR^{a15} ; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- R^2 este selectat dintre H, D, Cy^2 , alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, și NO_2 ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 50 Cy^2 este selectat dintre heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} și heteroarilul cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroarilului cu 5-10 membri și heterocicloalchilului cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 55 Z este N sau CR_3 ;
- R^3 este selectat dintre H, D, Cy^3 , halo și CN;
- 60 Cy^3 este heteroarilul cu 6-10 membri; în care heteroarilul cu 6-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S;

fiecare R^4 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN și OR^{a8} ; R^A este selectat dintre H, D, Cy^1 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, OR^{a11} , $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, și $NR^{c11}R^{d11}$; în care respectivul alchil C_{1-6} , este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

- 5 Cy^1 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-10} și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 10 fiecare R^7 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a12} și $NR^{c12}R^{d12}$; fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ și $NR^{c1}R^{d1}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent
- 15 dintre R^{11} ; fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN și OR^{a2} ; fiecare R^{a1} , R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} ; în care respectivii alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 20 fiecare R^{a2} , R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; fiecare R^{a8} , R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 25 fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 30 R^{a16} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} ; fiecare R^8 este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} ; și n este 0, 1, 2 sau 3.

Prezența divulgare furnizează un compus cu Formula (I') sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- 35 Cy^A este heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent
- 40 dintre R^A ; A este N sau CR^{16} ; R^{16} este selectat dintre H, D, alchil C_{1-6} , halo, CN și OR^{a16} ; R^1 este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C_{1-6} și OR^{a15} ; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 45 R^2 este selectat dintre H, D, Cy^2 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN; în care respectivul alchil C_{1-6} , este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^h ; Cy^2 este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre
- 50 N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchilul cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 55 Z este N sau CR^3 ; R^3 este selectat dintre H, D, Cy^3 , halo și CN; Cy^3 este heteroaril cu 6-10 membri; în care heteroarilul cu 6-10 membri are fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; fiecare R^4 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN și OR^{a8} ;

R^A este selectat dintre H, D, Cy^1 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, OR^{a11} , $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, și $NR^{e11}R^{d11}$; în care respectivul alchil C_{1-6} , este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

Cy^1 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri are fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-10} și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

fiecare R^7 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a12} și $NR^{c12}R^{d12}$; fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ și $NR^{e1}R^{d1}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;

fiecare R^{11} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN și OR^{a2} ; fiecare R^{a1} , R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} ; în care respectivii alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;

fiecare R^{a2} , R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a8} , R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

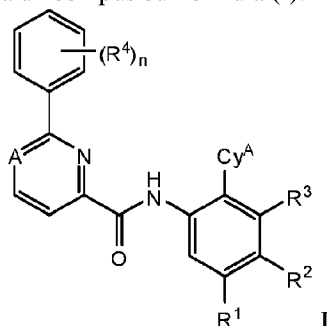
fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

R^{a16} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} ;

fiecare R^8 este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} ; și n este 0, 1, 2 sau 3.

Prezenta divulgare furnizează un compus cu Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

Cy^A este cicloalchil C_{3-12} sau heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-12} și heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A ;

A este N sau CF;

R^1 este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C_{1-6} , OR^{a15} și $NR^{c15}R^{d15}$; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

R^2 este selectat dintre H, D, Cy^2 , alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $S(O)_2NR^cR^d$ și BR^hR^i ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;

Cy^2 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un

atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

R³ este selectat dintre H, D, Cy³, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOR^{a4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} și BR^{h4}Rⁱ⁴; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³;

Cy³ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³;

fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, OC(O)R^{b8}, OC(O)NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(O)R^{b8}, NR^{c8}C(O)OR^{a8}, NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(=NR^{e8})R^{b8}, C(=NOR^{a8})R^{b8}, C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}S(O)R^{b8}, NR^{c8}S(O)₂R^{b8}, NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)₂R^{b8}, S(O)₂NR^{c8}R^{d8} și BR^{h8}Rⁱ⁸; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9} și BR^{h9}Rⁱ⁹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

fiecare R⁶ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(O)R^{b10}, NR^{c10}C(O)OR^{a10}, NR^{c10}S(O)R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, și S(O)₂NR^{c10}R^{d10}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(=NR^{e11})R^{b11}, C(=NOR^{a11})R^{b11}, C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} și BR^{h11}Rⁱ¹¹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

Cy¹ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare au cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri,

arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(O)R^{b12}, NR^{c12}C(O)OR^{a12}, NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(=NR^{e12})R^{b12}, C(=NOR^{a12})R^{b12}, C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}S(O)R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} și BR^{h12}Rⁱ¹²; în care

respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R⁸ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a13}, SR^{a13}, C(O)R^{b13}, C(O)NR^{c13}R^{d13}, C(O)OR^{a13}, NR^{c13}R^{d13}, NR^{c13}C(O)R^{b13}, NR^{c13}C(O)OR^{a13}, NR^{c13}S(O)R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}, S(O)R^{b13}, S(O)NR^{c13}R^{d13}, S(O)₂R^{b13}, S(O)₂NR^{c13}R^{d13} și BR^{h13}Rⁱ¹³; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁹;

fiecare R⁹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a14}, SR^{a14}, C(O)R^{b14}, C(O)NR^{c14}R^{d14}, C(O)OR^{a14}, NR^{c14}R^{d14}, NR^{c14}C(O)R^{b14}, NR^{c14}C(O)OR^{a14}, NR^{c14}S(O)R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}, S(O)R^{b14}, S(O)NR^{c14}R^{d14}, S(O)₂R^{b14} și S(O)₂NR^{c14}R^{d14}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} și BR^{h1}Rⁱ¹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} și BR^{h2}Rⁱ²; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹²;

fiecare R¹² este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} și S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10

- membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NOR^{a5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ și $BR^{h5}R^{i5}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;
- 5 fiecare R^{14} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} , heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ și $BR^{h6}R^{i6}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{15} ;
- 10 fiecare R^{15} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ și $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 15 fiecare R^a , R^c și R^d este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 20 sau orice R^c și R^d atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 25 fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 30 fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 35 fiecare R^h și R^i este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- sau orice R^h și R^i atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 40 fiecare R^{a1} , R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 45 sau orice R^{c1} și R^{d1} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 50 fiecare R^{b1} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 55 fiecare R^{e1} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 60

- fiecare R^{h1} și R^{i1} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
sau orice R^{h1} și R^{i1} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 5 fiecare R^{a2} , R^{e2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;
- 10 sau orice R^{e2} și R^{d2} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;
- 15 fiecare R^{b2} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;
- 20 fiecare R^{h2} și R^{i2} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
sau orice R^{h2} și R^{i2} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 25 fiecare R^{a3} , R^{e3} și R^{d3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 30 fiecare R^{b3} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 35 fiecare R^{a4} , R^{e4} și R^{d4} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;
- 40 sau orice R^{e4} și R^{d4} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;
- 45 fiecare R^{b4} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;
- 50 fiecare R^{e4} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 55 fiecare R^{h4} și R^{i4} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
sau orice R^{h4} și R^{i4} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 60 fiecare R^{a5} , R^{e5} și R^{d5} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;
- sau orice R^{e5} și R^{d5} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;
- 65 fiecare R^{b5} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

- fiecare R^{e5} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 5 fiecare R^{h5} și R^{i5} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
sau orice R^{h5} și R^{i5} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 10 fiecare R^{a6} , R^{c6} și R^{d6} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{15} ;
- 15 sau orice R^{c6} și R^{d6} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{15} ;
- 20 fiecare R^{b6} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{15} ;
- 25 fiecare R^{h6} și R^{i6} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
sau orice R^{h6} și R^{i6} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 30 fiecare R^{a7} , R^{c7} și R^{d7} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 35 fiecare R^{b7} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 40 fiecare R^{a8} , R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^5 ;
- 45 sau orice R^{c8} și R^{d8} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^5 ;
- 50 fiecare R^{b8} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^5 ;
- 55 fiecare R^{e8} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 60 fiecare R^{h8} și R^{i8} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
sau orice R^{h8} și R^{i8} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 50 fiecare R^{a9} , R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^6 ;
- 55 sau orice R^{c9} și R^{d9} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^6 ;
- 60 fiecare R^{b9} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril

- C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;
- fiecare R^{h9} și Rⁱ⁹ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
- sau orice R^{h9} și Rⁱ⁹ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- fiecare R^{a10}, R^{c10} și R^{d10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- fiecare R^{b10} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- fiecare R^{a11}, R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
- sau orice R^{c11} și R^{d11} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
- fiecare R^{b11} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
- fiecare R^{e11} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;
- fiecare R^{h11} și Rⁱ¹¹ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
- sau orice R^{h11} și Rⁱ¹¹ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- fiecare R^{a12}, R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- sau orice R^{c12} și R^{d12} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- fiecare R^{b12} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- fiecare R^{e12} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;
- fiecare R^{h12} și Rⁱ¹² este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
- sau orice R^{h12} și Rⁱ¹² atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- fiecare R^{a13}, R^{c13} și R^{d13} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁹;
- sau orice R^{c13} și R^{d13} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁹;

- fiecare R^{b13} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- fiecare R^{h13} și R^{i13} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ; sau orice R^{h13} și R^{i13} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- fiecare R^{a14} , R^{c14} și R^{d14} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- fiecare R^{b14} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- fiecare R^8 este selectat în mod independent dintre OH, NO_2 , CN, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , cicloalchil C_{3-6} -alchilen C_{1-2} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , HO-alcoxi C_{1-3} , HO-alchil C_{1-3} , ciano-alchil C_{1-3} , H_2N -alchil C_{1-3} , amino, alchilamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})amino, tio, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfinil C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, carboxi, alchilcarbonil C_{1-6} , alcocicarbonil C_{1-6} , alchilcarbonilamino C_{1-6} , alchilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C_{1-6} , și di(alchil C_{1-6})aminocarbonilamino; și n este 0, 1, 2, 3 sau 4;
- cu condiția că atunci R^4 este altul decât 4-morfolinil, 4-tiomorfolinil, 1-oxido-4-tiomorfolinil și 1,1-dioxido-4-tiomorfolinil nesubstituite sau substituite.
- În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:
- Cy^A este cicloalchil C_{3-12} sau heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-12} și heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A ;
- A este N sau CF;
- R^1 este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C_{1-6} , OR^{a15} și $NR^{c15}R^{d15}$; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- R^2 este selectat dintre H, D, Cy^2 , alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $S(O)_2NR^cR^d$ și BR^{h13} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- Cy^2 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C_{3-10} , heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- R^3 este selectat dintre H, D, Cy^3 , alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOR^{a4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ și $BR^{h4}R^{i4}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

- Cy³ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care
- 5 formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³;
- 10 fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, OC(O)R^{b8}, OC(O)NR^{c8}R^{d8}, NR^{e8}R^{d8}, NR^{e8}C(O)R^{b8}, NR^{e8}C(O)OR^{a8}, NR^{e8}C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(=NR^{e8})R^{b8}, C(=NOR^{a8})R^{b8}, C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{e8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{e8}S(O)R^{b8}, NR^{e8}S(O)₂R^{b8}, NR^{e8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)₂R^{b8}, S(O)₂NR^{c8}R^{d8} și BR^{h8}Rⁱ⁸; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;
- 20 fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, NR^{e9}R^{d9}, NR^{e9}C(O)R^{b9}, NR^{e9}C(O)OR^{a9}, NR^{e9}S(O)R^{b9}, NR^{e9}S(O)₂R^{b9}, NR^{e9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9} și BR^{h9}Rⁱ⁹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;
- 30 fiecare R⁶ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{e10}R^{d10}, NR^{e10}C(O)R^{b10}, NR^{e10}C(O)OR^{a10}, NR^{e10}S(O)R^{b10}, NR^{e10}S(O)₂R^{b10}, NR^{e10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, și S(O)₂NR^{c10}R^{d10}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- 35 R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{e11}R^{d11}, NR^{e11}C(O)R^{b11}, NR^{e11}C(O)OR^{a11}, NR^{e11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(=NR^{e11})R^{b11}, C(=NOR^{a11})R^{b11}, C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{e11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{e11}S(O)R^{b11}, NR^{e11}S(O)₂R^{b11}, NR^{e11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} și BR^{h11}Rⁱ¹¹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
- 40 Cy¹ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
- 50 fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{e12}R^{d12}, NR^{e12}C(O)R^{b12}, NR^{e12}C(O)OR^{a12}, NR^{e12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(=NR^{e12})R^{b12}, C(=NOR^{a12})R^{b12}, C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{e12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{e12}S(O)R^{b12}, NR^{e12}S(O)₂R^{b12}, NR^{e12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} și BR^{h12}Rⁱ¹²; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- 60

C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R⁸ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a13}, SR^{a13}, C(O)R^{b13}, C(O)NR^{c13}R^{d13}, C(O)OR^{a13}, NR^{c13}R^{d13}, NR^{c13}C(O)R^{b13}, NR^{c13}C(O)OR^{a13}, NR^{c13}S(O)R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}, S(O)R^{b13}, S(O)NR^{c13}R^{d13}, S(O)₂R^{b13}, S(O)₂NR^{c13}R^{d13} și BR^{h13}Rⁱ¹³; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁹;

fiecare R⁹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a14}, SR^{a14}, C(O)R^{b14}, C(O)NR^{c14}R^{d14}, C(O)OR^{a14}, NR^{c14}R^{d14}, NR^{c14}C(O)R^{b14}, NR^{c14}C(O)OR^{a14}, NR^{c14}S(O)R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}, S(O)R^{b14}, S(O)NR^{c14}R^{d14}, S(O)₂R^{b14} și S(O)₂NR^{c14}R^{d14}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} și BR^{h1}Rⁱ¹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} și BR^{h2}Rⁱ²; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹²;

fiecare R¹² este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} și S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NOR^{a5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5} și BR^{h5}Rⁱ⁵; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁴;

fiecare R¹⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10

- membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ și $BR^{h6}R^{i6}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{15} ;
- 5 fiecare R^{15} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ și $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 10 fiecare R^a , R^c și R^d este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 15 sau orice R^c și R^d atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 20 fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 25 fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 30 fiecare R^h și R^i este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- sau orice R^h și R^i atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 35 fiecare R^{a1} , R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 40 sau orice R^{c1} și R^{d1} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 45 fiecare R^{b1} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;
- 50 fiecare R^{e1} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 55 fiecare R^{h1} și R^{i1} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- sau orice R^{h1} și R^{i1} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- fiacăre R^{a2} , R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

sau orice R^{c2} și R^{d2} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

5 fiecare R^{b2} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

10 fiecare R^{h2} și R^{i2} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h2} și R^{i2} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

15 fiecare R^{a3} , R^{c3} și R^{d3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

20 fiecare R^{b3} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

25 fiecare R^{a4} , R^{c4} și R^{d4} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

30 sau orice R^{c4} și R^{d4} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

35 fiecare R^{b4} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

40 fiecare R^{e4} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

45 fiecare R^{h4} și R^{i4} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h4} și R^{i4} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

50 fiecare R^{a5} , R^{c5} și R^{d5} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

55 sau orice R^{c5} și R^{d5} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

60 fiecare R^{b5} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

65 fiecare R^{e5} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

70 fiecare R^{h5} și R^{i5} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h5} și R^{i5} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

75 fiecare R^{a6} , R^{c6} și R^{d6} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10

- membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;
sau orice R^{c6} și R^{d6} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;
- 5 fiecare R^{b6} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;
- 10 fiecare R^{h6} și Rⁱ⁶ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
sau orice R^{h6} și Rⁱ⁶ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- 15 fiecare R^{a7}, R^{c7} și R^{d7} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
fiecare R^{b7} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- 20 fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;
- 25 sau orice R^{c8} și R^{d8} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;
fiecare R^{b8} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;
- 30 fiecare R^{e8} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;
fiecare R^{h8} și Rⁱ⁸ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
sau orice R^{h8} și Rⁱ⁸ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- 40 fiecare R^{a9}, R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;
- 45 sau orice R^{c9} și R^{d9} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;
fiecare R^{b9} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;
- 50 fiecare R^{h9} și Rⁱ⁹ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;
sau orice R^{h9} și Rⁱ⁹ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;
- 55 fiecare R^{a10}, R^{c10} și R^{d10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;
- 60

- fiecare R^{b10} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 5 fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 10 sau orice R^{c11} și R^{d11} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 15 fiecare R^{b11} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- 20 fiecare R^{e11} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 25 fiecare R^{h11} și R^{i11} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- 30 sau orice R^{h11} și R^{i11} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 35 fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 40 sau orice R^{c12} și R^{d12} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 45 fiecare R^{b12} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;
- 50 fiecare R^{e12} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;
- 55 fiecare R^{h12} și R^{i12} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- 60 sau orice R^{h12} și R^{i12} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;
- 65 fiecare R^{a13} , R^{c13} și R^{d13} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- 70 sau orice R^{c13} și R^{d13} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- 75 fiecare R^{b13} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;
- 80 fiecare R^{e13} și R^{i13} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;
- 85 sau orice R^{h13} și R^{i13} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

- fiecare R^{a14} , R^{c14} și R^{d14} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 5 fiecare R^{b14} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 10 fiecare R^g este selectat în mod independent dintre OH, NO_2 , CN, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , cicloalchil C_{3-6} -alchilen C_{1-2} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , HO-alcoxi C_{1-3} , HO-alchil C_{1-3} , ciano-alchil C_{1-3} , H_2N -alchil C_{1-3} , amino, alchilamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})amino, tio, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfinil C_{1-6} , alchilsulfonyl C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, carboxi, alchilcarbonil C_{1-6} , alcocicarbonil C_{1-6} , alchilcarbonilamino C_{1-6} , alchilsulfonylamino C_{1-6} , aminosulfonyl, alchilaminosulfonyl C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonyl, aminosulfonylamino, alchilaminosulfonylamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonylamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C_{1-6} , și di(alchil C_{1-6})aminocarbonilamino; și
- 15 n este 0, 1, 2, 3 sau 4.
- 20 În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care
- Cy^A este heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12
- 25 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A ;
- A este N;
- R^1 este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C_{1-6} și OR^{a15} ; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;
- 30 R^2 este selectat dintre H, D, Cy^2 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN; în care respectivul alchil C_{1-6} , este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- Cy^2 este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon
- 35 care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;
- 40 R^3 este selectat dintre H, D, Cy^3 , halo și CN;
- Cy^3 este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri
- 45 este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heteroarilul cu 5-10 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;
- fiecare R^4 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN și OR^{a8} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^5 ;
- fiecare R^5 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a9} și
- 50 $NR^{c9}R^{d9}$;
- R^A este selectat dintre H, D, Cy^1 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, OR^{a11} , $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, și $NR^{c11}R^{d11}$; în care respectivul alchil C_{1-6} , este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- Cy^1 este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de
- 55 carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;
- fiecare R^7 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a12} și $NR^{c12}R^{d12}$;
- 60 fiecare R^{10} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ și $NR^{c1}R^{d1}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , și heterocicloalchil cu

- 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;
 fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a2};
 fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;
- 5 fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀; în care respectivii alchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;
 fiecare R^{a2}, R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;
 fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;
- 10 fiecare R^{a9}, R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;
 fiecare R^{a11}, R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
 fiecare R^{a12}, R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;
- 15 fiecare R^{a15}, R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g;
 fiecare R^g este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆; și
- 20 n este 0, 1, 2 sau 3.
- În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:
- Cy^A este cicloalchil C₃₋₁₂ sau heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₂ și heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A;
- 25 A este N sau CR¹⁶;
- 30 R¹⁶ este selectat dintre H, D, alchil C₁₋₆, halo, CN și OR^{a16};
 R¹ este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C₁₋₆ și OR^{a15}; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g;
 R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN și S(O)₂R^b; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;
- 35 Cy² este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;
- 40 R³ este selectat dintre H, D, Cy³, halo și CN;
 Cy³ este heteroaril cu 6-10 membri; în care heteroarilul cu 6-10 membri are fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S;
- 45 fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, halo, D, CN și OR^{a8};
 fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre halo, D și CN;
- 50 R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, OR^{a11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, și NR^{c11}R^{d11}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
 Cy¹ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;
- 55 fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a12} și NR^{c12}R^{d12};
- 60 fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivul alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil

cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a2};

fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

5 fiecare R^b este în mod independent alchil C₁₋₆;

fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀; în care respectivii alchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R^{a2}, R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

10 fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

fiecare R^{a11}, R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

fiecare R^{a12}, R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

15 fiecare R^{a15}, R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g;

R^{a16} este selectat în mod independent dintre H și alchil C₁₋₆;

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆; și

20 n este 0, 1, 2 sau 3.

În unele realizări, Cy^A este heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A.

În unele realizări, Cy^A este selectat dintre 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 3-aminopirolidin-1-il; 2-(aminometil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(metoximetil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il; 2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il; hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il; 2-metilpiperazin-1-il; 2-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(hidroximetil)morfolino; 5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; (2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 5-(propilcarbamoil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il; 6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il; 4-amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil-d2)pirolidin-1-il; 3-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 4-amino-2-metilpiperidin-1-il; piperidin-4-il; 4-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)-4-(izopropilamino)pirolidin-1-il; 4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 2-(hidroximetil)morfolino; 2-(2-((dimetilamino)metil)morfolino); 2-(cianometil)morfolino; 3-oxotetrahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1H)-il; 3-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(metoximetil)azetidin-1-il; 2-(hidroximetil)azetidin-1-il; 2-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il; 4-metilpiperazin-1-il; și 4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il.

În unele realizări, Cy^A este selectat dintre 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 3-aminopirolidin-1-il; 2-(aminometil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(metoximetil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il; 2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il; hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il; 2-metilpiperazin-1-il; 2-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(hidroximetil)morfolino; 5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; (2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 5-(propilcarbamoil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il; 6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il; 4-amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil-d2)pirolidin-1-il; 3-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; și 4-amino-2-metilpiperidin-1-il.

În unele realizări, Cy^A este selectat dintre 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 3-aminopirolidin-1-il; 2-(aminometil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(metoximetil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il; 2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il; hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il; 2-metilpiperazin-1-il; 2-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(hidroximetil)morfolino; 5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; (2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; și 5-(propilcarbamoil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il.

În unele realizări, Cy^A este selectat dintre 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il; 6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il; 4-amino-2-(1-

hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil-d2)pirolidin-1-il; 3-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1] heptan-2-il; și 4-amino-2-metilpiperidin-1-il.

În unele realizări, Cy^A este 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il.

În unele realizări, Cy^A este un heterocicloalchil cu 5 membri.

5 În unele realizări, Cy^A este selectat dintre 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanil, pirolidinil, hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il, și piperazinil, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A.

În unele realizări, Cy^A este C₃₋₁₀ cicloalchil, în care cicloalchilul C₃₋₁₀ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^A. În unele realizări, Cy^A este selectat dintre 10 ciclopentil și ciclohexil, în care ciclopentilul și ciclohexilul sunt substituiți opțional cu NH₂.

În unele realizări, A este N.

În unele realizări, A este CF.

În unele realizări, A este CR¹⁶.

În unele realizări, R¹⁶ este H, CN, sau OR¹⁶.

15 În unele realizări, R¹⁶ este selectat în mod independent dintre H și alchil C₁₋₆. În unele realizări, R¹⁶ este metil.

În unele realizări, R¹ este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C₁₋₆ și OR¹⁵; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g.

În unele realizări, R¹ este selectat dintre H, D, F, CN, metil, hidroximetil și metoxi.

20 În unele realizări, R¹ este H sau D. În unele realizări, R¹ este H. În unele realizări, R¹ este D.

În unele realizări, R¹ este halo.

În unele realizări, R¹ este F.

În unele realizări, R¹ este OR¹⁵.

În unele realizări, R¹ este metoxi.

25 În unele realizări, R¹ este alchil C₁₋₆; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g.

În unele realizări, R¹ este hidroximetil.

În unele realizări, R¹ este CN.

În unele realizări, R¹ este metil.

30 În unele realizări, R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, și S(O)₂R^b; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, și NR^cC(O)OR^a; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, și OR^a; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

40 În unele realizări, R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, halo, și S(O)₂R^b; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, și halo; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, R² este H sau D. În unele realizări, R² este H. În unele realizări, R² este D.

50 În unele realizări, R² este alchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, R² este selectat dintre izopropil, F, Cl, Br, și S(O)₂CH₃.

În unele realizări, R² este izopropil.

În unele realizări, R² este halo.

55 În unele realizări, R² este selectat dintre Br, Cl, și F.

În unele realizări, R² este Br.

În unele realizări, R² este S(O)₂CH₃.

În unele realizări, R² este Cy².

60 În unele realizări, Cy² este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în

mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, Cy² este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

În unele realizări, Cy² este aril C₆₋₁₀ substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

Cy² este selectat dintre 1-metil-1*H*-pirazol-4-il; 6-(hidroximetil)piridin-3-il; 6-(metilcarbamoil)piridin-3-il; 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 2-metilpiridin-3-il; 4-metoxipiridin-3-il; 4-cianopiridin-3-il; 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il; morfolino; azetidin-1-il; 2-(metoximetil)azetidin-1-il; 3-cianopiridin-4-il; 3-metoxipiridin-4-il; 2-ciano-6-fluorofenil; 3-cianopiridin-2-il; 4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il; tetrahidro-2*H*-piran-4-il; 5-ciano-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il; și 1-cianociclopropil. În unele realizări, Cy² este selectat dintre 1-metil-1*H*-pirazol-4-il; 6-(hidroximetil)piridin-3-il; 6-(metilcarbamoil)piridin-3-il; 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 2-metilpiridin-3-il; 4-metoxipiridin-3-il; 4-cianopiridin-3-il; 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il; morfolino; azetidin-1-il; 2-(metoximetil)azetidin-1-il; 3-cianopiridin-4-il; 3-metoxipiridin-4-il; 2-ciano-6-fluorofenil; 3-cianopiridin-2-il; și 4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il.

În unele realizări, Cy² este selectat dintre 1-metil-1*H*-pirazol-4-il; 6-(hidroximetil)piridin-3-il; 6-(metilcarbamoil)piridin-3-il; 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 2-metilpiridin-3-il; 4-metoxipiridin-3-il; 4-cianopiridin-3-il; 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il; morfolino; și azetidin-1-il.

În unele realizări, Cy² este selectat dintre 2-(metoximetil)azetidin-1-il; 3-cianopiridin-4-il; 3-metoxipiridin-4-il; 2-ciano-6-fluorofenil; 3-cianopiridin-2-il; și 4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il.

În unele realizări, Cy² este selectat dintre 3-cianopiridin-4-il; 4-cianopiridin-3-il; și 3-cianopiridin-2-il. În unele realizări, Cy² este 4-cianopiridin-3-il.

În unele realizări, Z este N.

În unele realizări, Z este CR³.

În unele realizări, R³ este selectat dintre H, D, Cy³, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} și BR^{h4}Rⁱ⁴; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³.

În unele realizări, R³ este selectat dintre H, D, Cy³, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, NR^{c4}R^{d4}, și NR^{c4}C(O)R^{b4}, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³.

În unele realizări, R³ este selectat dintre H, D, Cy³, halo și CN. În unele realizări R³ este selectat dintre H, D, F, Br, și CN.

În unele realizări, R³ este H sau D. În unele realizări, R³ este H. În unele realizări, R³ este D.

În unele realizări, R³ este halo.

În unele realizări, R³ este Br.

În unele realizări, R³ este F.

În unele realizări, R³ este CN.

În unele realizări, R³ este Cy³.

În unele realizări, Cy³ este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heteroarilul cu 5-10 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³.

În unele realizări, Cy³ este heteroaril cu 6-10 membri; în care heteroarilul cu 6-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 6-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care

heteroarilul cu 6-10 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³.

În unele realizări, Cy³ este selectat dintre piridin-3-il și 1-metil-1*H*-pirazol-4-il.

În unele realizări, R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, OC(O)R^{b8}, OC(O)NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(O)R^{b8}, NR^{c8}C(O)OR^{a8}, NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(=NR^{e8})R^{b8}, C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}S(O)R^{b8}, NR^{c8}S(O)2R^{b8}, NR^{c8}S(O)2NR^{c8}R^{d8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)2R^{b8}, S(O)2NR^{c8}R^{d8} și BR^{h8}Rⁱ⁸; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵.

În unele realizări, R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, NR^{c8}R^{d8}, NR^{c8}C(O)R^{b8}, NR^{c8}C(O)OR^{a8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)2R^{b8}, și S(O)2NR^{c8}R^{d8}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵.

În unele realizări, R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, halo, D, CN și OR^{a8}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a8}; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN, și OR^{a8}.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre D, metil, F, Cl, CN, metoxi, metoxi-d3, etoxi, difluorometoxi, și ciclopropil.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre halo și OR^{a8}.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre F și metoxi.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre halo.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre F și Cl.

În unele realizări, fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre F și metil.

În unele realizări, fiecare R⁴ este F.

În unele embodimets, R⁴ nu este 4-morfolinil nesubstituit sau substituit, 4-tiomorfolinil nesubstituit sau substituit, 1-oxido-4-tiomorfolinil nesubstituit sau substituit, sau 1,1-dioxido-4-tiomorfolinil nesubstituit sau substituit.

În unele realizări, fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a9} și NR^{c9}R^{d9}.

În unele realizări, fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre F și D.

În unele realizări, fiecare R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, și NR^{c11}R^{d11}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, OR^{a11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, și NR^{c11}R^{d11}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, R^A este selectat dintre Cy¹, alchil C₁₋₆, OR^{a11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, și NR^{c11}R^{d11}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, R^A este alchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, R^A este selectat dintre metil și etil; în care respectivii metil și etil sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, R^A este Cy¹.

În unele realizări, R^A este selectat dintre OH, NH₂, aminometil, hidroximetil, metoximetil, OH, piridinil, etil, hidroxietyl, și propilcarbamoil.

În unele realizări, Cy¹ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10

membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, Cy¹ este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; și în care heteroarilul cu 5-10 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, Cy¹ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀ substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷.

În unele realizări, Cy¹ este piridinil. În unele realizări, Cy¹ este ciclopropil.

În unele realizări, fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN, NO₂, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, și NR^{c12}R^{d12}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸.

În unele realizări, fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a12} și NR^{c12}R^{d12}.

În unele realizări, fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre CN, OR^{a12}, NR^{c12}R^{d12}, și D.

În unele realizări, fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre OR^{a12}, D, și NR^{c12}R^{d12}.

În unele realizări, fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre D, CN, NH₂, și metoxi.

În unele realizări, fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre OH, D, NH₂, și metoxi.

În unele realizări, fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

În unele realizări, fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, și NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

În unele realizări, fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, CN, OH, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

În unele realizări, fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, CN, OH, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

În unele realizări, fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre OH, CN, metil, hidroximetil, metilcarbamoil, metoxi, morfolino, și ciclobutilamino.

În unele realizări, fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre OH, F, CN, metil, hidroximetil, metilcarbamoil, metoxi, morfolino, și ciclobutilamino.

În unele realizări, fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a2}.

În unele realizări, fiecare R¹¹ este OR^{a2}. În unele realizări, fiecare R¹¹ este OH.

În unele realizări, fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆.

În unele realizări, fiecare R¹³ este în mod independent alchil C₁₋₆.

În unele realizări, R¹³ este metil.

În unele realizări, fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀; în care respectivii alchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

În unele realizări, fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, și cicloalchil C₃₋₁₀; în care respectivii alchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

În unele realizări, fiecare R^{a2}, R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆. În unele realizări, fiecare R^{a2}, R^{c2} și R^{d2} este în mod independent H.

În unele realizări, fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆. În unele realizări, fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H și alchil C₁₋₆.

În unele realizări, fiecare R^{a9} , R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} . În unele realizări, fiecare R^{a9} , R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} .

În unele realizări, fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 . În unele realizări, fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 .

În unele realizări, fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^{a12} este H.

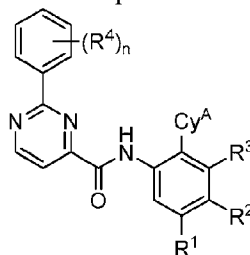
În unele realizări, R^{c12} și R^{d12} sunt fiecare H.

În unele realizări, fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 . În unele realizări, fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 .

În unele realizări, fiecare R^8 este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} . În unele realizări, fiecare R^8 este OH.

În unele realizări, n este 0, 1, 2, 3 sau 4. În unele realizări, n este 0, 1, 2, sau 3. În unele realizări, n este 0. În unele realizări, n este 1. În unele realizări, n este 2. În unele realizări, n este 3. În unele realizări, n este 4.

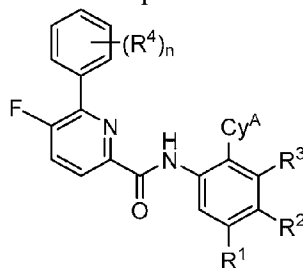
În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IA:



IA,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

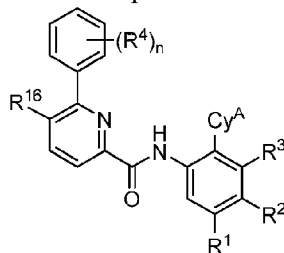
În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IB:



IB,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IC:

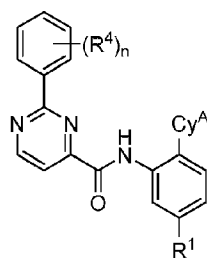


IC,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IIA:

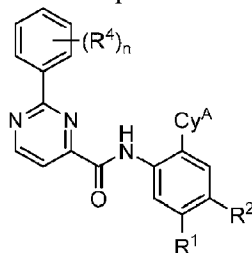
35



IIA,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

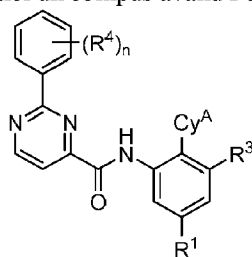
În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IIB:



IIB,

5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

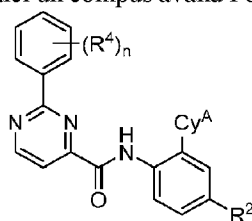
În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IIC:



IIC,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus având Formula IID:

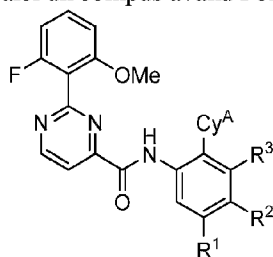


IID,

10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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

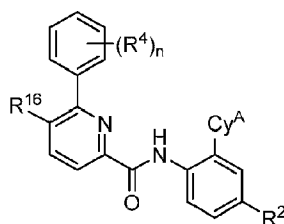


III,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15

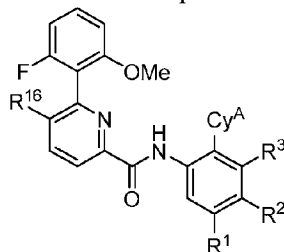
În unele realizări, este furnizat aici este un compus având Formula IV:



IV,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

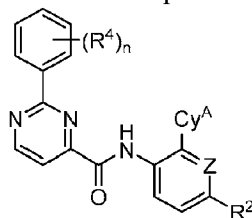
În unele realizări, este furnizat aici este un compus având Formula V:



V,

5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

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



VI,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un compus selectat dintre:

- 10 *N*-(2-(((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(S)-*N*-(2-(3-aminopirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(2-(2-(aminometil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 15 *(R)*-*N*-(5-fluoro-2-(2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(5-fluoro-2-(2-(metoximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-(((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 20 *N*-(5-fluoro-2-(((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-(hexahidropirolo[3,4-*b*]pirol-1(2*H*)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 25 *(R)*-*N*-(5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(5-fluoro-2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-(3-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 30 *N*-(2-(((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-(((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-cianofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 35 *N*-(2-(((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;

- N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 5 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 10 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 15 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 20 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 25 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(4-(azetidin-1-il)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 30 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-((ciclobutilamino)metil)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*R*,4*R*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 35 *N*-(5-fluoro-2-((1*R*,4*R*)-5-(2-hidroxietil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- (1*R*,4*R*)-5-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-*N*-propil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxamidă;
- N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-metoxifenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 40 *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă; și
- N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-cianofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 45 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora.

În unele realizări, este furnizat aici un compus selectat dintre:

- N*-(4-(azetidin-1-il)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 50 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-((*S*)-2-(metoximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)-3-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 55 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 60

- N*-(3-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 5 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 10 *N*-(4-(3-cianopiridin-4-il)-2-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 15 (*S*)-*N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-(6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 20 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil-*d*2)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 25 *N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-1-(hidroximetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-metilpiperidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă;
- 30 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-ciano-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxipicolinamidă;
- 35 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 40 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 45 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*3)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 50 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 55 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 60 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-(metoxi-*d*3)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;

- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,3-difluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 5 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil-5-*d*)pirimidin-4-carboxamidă;
- 2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-*N*-(2-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-(*cis*)-4-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-(*trans*)-4-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 10 *N*-(2-(3-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-(3-aminociclopentil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((*trans*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 15 *N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((*trans*)-4-aminociclohexil)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 20 *N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 25 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-metilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 30 *N*-(5-Fluoro-2-((2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-4-(izopropilamino)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-clorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 35 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(5-ciano-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 40 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(1-cianociclopropil)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 45 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-ciclopropil-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 50 *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- (*S*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- (*S*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 55 (*R*)-*N*-(2-(2-(Cianometil)morfolino)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- (*R*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-7(1*H*)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
- 60 (*S*)-*N*-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;

N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
 (S)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
 5 (R)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
 10 *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă; și
 (S)-*N*-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

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 de realizările sunt destinate pentru a fi combinate dacă sunt scrise în mai multe 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, este avut în vedere că, caracteristicile descrise ca realizări ale compușilor cu Formula (I) și (I') pot 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 a membrilor unor astfel de grupuri și intervale. De exemplu, termenul „alchil C₁₋₆” este destinat specific să divulge individual (fără limitare) metil, etil, alchil C₃, alchil C₄, alchil C₅ și alchil C₆.

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, pirazolul este un exemplu al unui inel heteroaril cu 5 membri, piridil este un exemplu al unui cu inel heteroaril cu 6 membri și 1,2,3,4-tetrahidro-naftalena este un exemplu al unei grupări cicloalchil cu 10 membri.

În diferite locuri din prezenta descriere, pot fi descrise variabile care definesc grupări de legare divalentă. Se intenționează specific ca fiecare substituent de legare să includă atât formele directe cât și inverse ale substituentului de legare. De exemplu, -NR(CR'R'')_n include ambele -NR(CR'R'')_n- și -(CR'R'')_nNR- și este intenționat să divulge fiecare din formele individuale. Unde structura necesită o grupare de legare, variabilele Markush listate pentru acea grupare sunt înțelese ca fiind grupări de legare. De exemplu, dacă structura necesită o grupare de legare și definiția grupării Markush pentru acea variabilă listează „alchil” sau „aril” atunci se înțelege că „alchil” sau „aril” reprezintă o grupare de legare alchilen sau respectiv o grupare de legare arilen.

Termenul „substituit” înseamnă că un atom sau grup de atomi înlocuiește formal hidrogenul ca un „substituent” atașat la un alt grup. 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 substituția la un atom dat este limitată de valență. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat conduce la o moleculă stabilă chimic. Expriarea „substituit opțional” înseamnă nesubstituit sau substituit. Termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este îndepărtat și înlocuit cu un substituent. Un singur substituent divalent, de exemplu, oxo, poate înlocui doi atomi de hidrogen.

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 C₁₋₄, C₁₋₆ 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 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 la 3 atomi de carbon, sau 1 până la 2 atomi de carbon. Exemple de radicali alchil 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 unei grupări alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon. O grupare alchenil corespunde formal cu o alchenă cu o legătură C-H

înlocuită 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 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. Exemple de grupări alchenil includ, dar nu sunt limitate la, etenil, *n*-propenil, izopropenil, *n*-butenil, *sec*-butenil și altele asemenea.

Termenul „alchilil” utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată corespunzătoare unei grupări alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon. O grupare alchilil corespunde formal cu o alchină cu o legătură C-H înlocuită cu punctul de atașare al grupării alchil la restul compusului. Termenul „alchilil C_{n-m} ” se referă la o grupare alchilil având de la n la m atomi de carbon. Exemple de grupări alchilil includ, dar nu sunt limitate la, etinil, propin-1-il, propin-2-il și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchilil 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 legare 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 la m atomi de carbon. Exemplele de grupări alchilen includ, dar nu sunt limitate la, etan-1,2-diil, etan-1,1-diil, propan-1,3-diil, propan-1,2-diil, propan-1,1-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 la m atomi de carbon. Exemple de grupări alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi (*de exemplu*, *n*-propoxi și izopropoxi), *t*-butoxi și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon. Termenul „dialcoxi C_{n-m} ” se referă la o grupare de legare cu formula -O-(alchil C_{n-m})-O-, a cărei grupare alchil are de la n la m atomi de carbon. Exemple de grupări dialcoxi includ -OCH₂CH₂O- și OCH₂CH₂CH₂O-. În unele realizări, cei doi atomi de O ai unei grupări dialcoxi C_{n-m} pot fi atașați la același atom de B pentru a forma o grupare heterocicloalchil cu 5 sau 6 membri.

Termenul „amino” se referă la o grupare cu formula -NH₂.

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

Termenul „ciano” sau „nitril” se referă la o grupare cu formula -C≡N, care poate fi scrisă de asemenea 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 din 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 la m atomi de carbon și de la cel puțin unul până la $\{2(n \text{ până la } m)+1\}$ atomi de halogen, care pot fi aceiași sau diferiți. În unele realizări, atomii de halogen sunt atomi de fluor. În unele realizări, gruparea haloalchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemple de grupări haloalchil includ CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ 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 la m atomi de carbon. Exemple de grupări haloalcoxi includ trifluorometoxi și altele asemenea. În unele realizări, gruparea haloalcoxi are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

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

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

Termenul „oxidat” cu referire la un atom de N care formează inelul se referă la un *N*-oxid care formează inelul.

Termenul „oxidat” cu referire la un atom de S care formează inelul se referă la un sulfonil care formează inelul sau la un sulfinil care formează inelul.

Termenul „aromatic” se referă la un carbociclu sau heterociclu având unul sau mai multe inele polinesaturate având caracter aromatic (*adică*, având $(4n + 2)$ electroni π (pi) delocalizați 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 la m atomi în inelul 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 heteroradical 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, nouă membri sau zece membri. Exemplele de grupări heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, piridinil (piridil), pirimidinil, pirazinil, piridazinil, pirolil, pirazolil, azolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, chinolinil, izochinolinil, naftiridinil (incluzând 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- și 2,6-naftiridină), indolil, izoindolil, benzotiofenil, benzofuranil, benzizoxazolil, imidazo[1,2-*b*]tiazolil, purinil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea heteroaril este piridonă (de exemplu, 2-piridonă).

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. Exemple de inel 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. Exemple de inel heteroaril cu șase membri sunt piridil, pirazinil, pirimidinil, triazinil, izoindolil, și piridazinil.

Termenul „cicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un sistem inelar aromatic non-hidrocarbură (monociclic, biciclic sau policiclic), incluzând grupări alchil ciclizate și alchenil. Termenul „cicloalchil C_{n-m} ” se referă la un cicloalchil care are de la n 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 radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice condensate (*adică*, având o legătură în comună 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 inelului aromatic fuzionat. 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 non-aromatic 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 monociclice cu 4, 5, 6 și 7 membri. Grupările heterocicloalchil pot include sisteme inelare mono sau biciclice (*de exemplu*, având două inele fuzionate sau în punte) sau spirociclice. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este o grupare monociclică având 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. Atomii de carbon care formează inelul și heteroatomii unei grupări heterocicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido sau alte legături oxidate (*de exemplu*, C(O), S(O), C(S) sau S(O)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 0 până la 3 legături duble. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 legături duble. De asemenea incluși în definiția heterocicloalchililor sunt radicali care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (*adică*, având o legătură în comun cu) cu inelul heterocicloalchil, *de exemplu*, derivați benzo sau tienil de piperidină, morfolină, azeplină, *etc.* O grupare heterocicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul inclusiv un atom care formează inelul aromatic fuzionat. Exemple de grupări heterocicloalchil includ 2,5-diazobiciclo[2,2,1]heptanil; pirolidinil; hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2*H*)-il; 1,6-dihidropiridinil; morfolinil; azetidil; piperazinil; și 4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il.

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 atașat la orice poziție a inelului, în timp ce un inel de azetidină-3-il este atașat la poziția 3.

Compușii 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. Compușii prezentei invenții care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme active optic sau racemice. Metodele despre cum se prepară formele optic active din materiile prime optic inactive sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluția 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 compușii descriși aici, și toți astfel de izomeri stabili sunt incluși în vedere în prezenta invenție. Izomerii geometrici *cis* și *trans* ai compușilor din prezenta invenție sunt descriși și pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate.

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

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

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

Compușii invenției includ de asemenea formele tautomerice. Formele tautomerice rezultă din schimbarea unei singure legături cu o legătură dublă adiacentă împreună cu migrația concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceeași formulă empirică și sarcină totală. Exemple de tautomeri prototropici includ perechi cetonă - enol, perechi amidă - acid imidic, perechi lactam - lactim, perechi enamină - imină, și formele 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 tritium și deuteriu. Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor invenției pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopii atomilor în abundență naturală sau non-naturală. 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 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Compușii marcați izotopic pot fi utilizați în diferite studii cum ar fi spectroscopia RMN, experimente de metabolism, și/sau teste.

Substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriu, poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă din mai marea stabilitate metabolică, de exemplu, perioadă de înjumătățire crescută in vivo sau

cerințe de dozaj reduse, și prin urmare poate fi preferată în unele circumstanțe. (A. Kerekes și colab. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu și colab. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312).

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 conversia enzimei), 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 apare 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 solvat, astfel încât, dacă nu 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 izolați. Prin „substanțial izolat” se înțelege că compusul este cel puțin parțial sau substanțial separat din mediul în care el a fost format sau detectat. Separarea parțială poate include, *de exemplu*, o compoziție îmbogățită în compușii invenției. Separarea substanțială poate include compoziții conținând cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97%, sau cel puțin aproximativ 99% din masa compusilor invenției, sau sărurilor acestora.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și 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 din camera în care este efectuată reacția, *de exemplu*, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C.

Prezenta invenție include de asemenea sărurile acceptabile farmaceutic ale compusilor descriși aici. Termenul „săruri acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compusilor 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 cu acid minerale sau organice a reziduurilor bazice cum ar fi aminele; săruri alcaline sau organice ale reziduurilor acide cum ar fi acizi carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție includ săruri netoxice ale compusului părinte formate, *de exemplu*, din acizi netoxici anorganici sau organici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție pot fi sintetizate din compusul părinte care conține un radical bazic sau acid prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor libere acidice sau bazice 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, este preferat mediul neapós cum ar fi eterul, acetatul de etil, alcoolii (*de exemplu*, metanol, etanol, izo-propanol sau butanol) sau acetonitrilul (MeCN). Liste de săruri adecvate sunt găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), pag. 1418, Berge și colab., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 și în Stahl și colab., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). În unele realizări, compușii descriși aici includ formele N-oxid.

Sinteză

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

Reacțiile pentru prepararea compusilor invenției pot fi efectuate în solvenți adecvați care pot fi cu ușurință selectați de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial non-reactivi 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 etapă particulară de reacție putând fi selectat de către specialistul calificat.

Prepararea compusilor invenției poate implica protejarea și deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea pentru protejare și deprotejare, și selecția grupărilor de protecție adecvate, poate fi cu ușurință determinată 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 spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (*de exemplu*, ^1H sau ^{13}C), spectroscopie cu infraroșii, spectrofotometrie (*de exemplu*, UV-vizibil), spectrometrie de masă sau prin metode cromatografice cum ar fi cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC) sau cromatografie în strat subțire (TLC).

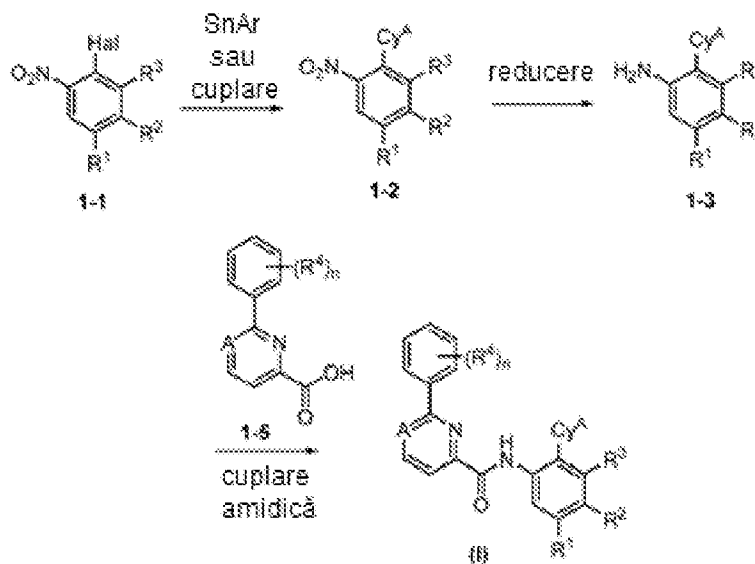
Schemele de mai jos furnizează orientarea generală în legătură cu prepararea compușilor invenției. O persoană calificată în domeniu ar înțelege că preparările prezentate în Scheme pot fi modificate sau optimizate utilizând cunoștințe generale de chimie organică pentru a prepara diferiți compuși ai invenției.

Compușii cu Formula (I) și (I') pot fi preparați, de exemplu, utilizând un proces cum s-a ilustrat în schemele de mai jos.

Compușii cu Formula (I) și (I') pot fi preparați utilizând un proces cum s-a ilustrat în Schema 1. În procesul reprezentat în Schema 1, substituentul halo al compușilor cu Formula 1-1 poate fi utilizat pentru a instala un substituent Cy^A printr-un număr de metode, *de exemplu*, prin deplasare nucleofilică cu o nucleofilă amină adecvată cu o bază adecvată (de exemplu, trietilamină sau DIPEA) într-un solvent adecvat (*de exemplu*, DMF, DMSO, dioxan), sau printr-o reacție adecvată de cuplare încrucișată, pentru a da compușii cu Formula 1-2. Reacțiile adecvate de cuplare încrucișată includ dar nu sunt limitate la, o cuplare Buchwald (*de exemplu*, în prezența unui precatalizator palladacycle, cum ar fi RuPhod Pd G2), și o cuplare Negishi sau Suzuki (de exemplu, în prezența unui precatalizator palladacycle, cum ar fi Xphos Pd G2). Exemple de diferite proceduri de cuplare încrucișată includ Stille (ACS Catalysis 2015, 5, 3040-3053), Suzuki (Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695), Sonogashira (Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5084-5121), Negishi (ACS Catalysis 2016, 6, 1540-1552), aminare Buchwald-Hartwig (Chem. Sci. 2011, 2, 27-50), și aminare catalizată cu Cu (Org. React. 2014, 85, 1-688), printre altele.

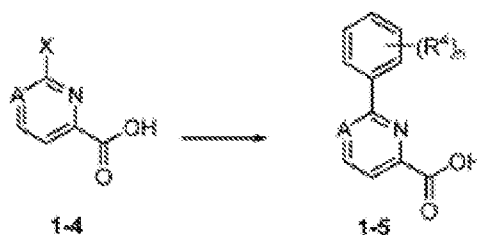
Reducerea grupării nitro cu un agent reducător adecvat (de exemplu, fier în prezența clorurii de amoniu sau gaz de hidrogen în prezența catalizatorului Pd/C) furnizează compușii cu Formula 1-3. Formarea legăturii amide cu acizi cu Formula 1-5 (*de exemplu*, utilizând HATU și o bază cum ar fi baza Hunig) furnizează compușii doriți cu Formula (I) sau (I').

Schema 1



Acizii cu Formula 1-5 pot fi preparați din compușii cu Formula 1-4 utilizând o cuplare încrucișată, cum ar fi Suzuki (*de exemplu*, în prezența unui precatalizator palladacycle, cum ar fi Xphos Pd G2) sau Stille (*de exemplu*, în prezența unui catalizator paladiu cum ar fi $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ și a unei baze cum ar fi trietilamină).

Schema 2

**Kinază HPK1**

Studiile au stabilit că HPK1 este un regulator negativ al activării celulelor T și celulelor B (Hu, M.C., și colab., *Genes Dev*, 1996. 10(18): pag. 2251-64; Kiefer, F., și colab., *EMBO J*, 1996. 15(24): pag. 7013-25). Celulele T de șoareci cu deficiență HPK1 au prezentat activarea crescută dramatic a semnalizării proximale TCR, ameliorarea producției de IL-2, și hiper-proliferarea *in vitro* după stimularea anti-CD3 (Shui, J.W., și colab., *Nat Immunol*, 2007. 8(1): pag. 84-91). Similar cu celulele T, celulele B knockout HPK1 au produs niveluri mult mai ridicate de izoforme IgM și IgG după imunizarea KLH și au afișat potențial de hiper-proliferare ca rezultat al semnalizării BCR ameliorate. Wang, X., și colab., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): pag. 11037-48. Mecanicistic, în timpul semnalizării TCR sau BCR, HPK1 este activată prin fosforilarea Tyr379 mediată de LCK/ZAP70 (celule T) sau SYK/LYN (celule B) și legarea sa ulterioară la proteina adaptoare SLP-76 (celule T) sau BLNK (celule B) (Wang, X., și colab., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): pag. 11037-48). Fosforilările HPK1 activate SLP-76 pe Ser376 sau BLNK pe Thr152, au condus la recrutarea moleculei de semnalizare 14-3-3 și degradarea finală mediată de ubiquitinarea SLP-76 sau BLNK (Liou, J., și colab., *Immunity*, 2000. 12(4): pag. 399-408; Di Bartolo, V., și colab., *J Exp Med*, 2007. 204(3): pag. 681-91). Deoarece SLP-76 și BLNK sunt esențiale pentru activarea semnalizării mediate de TCR/BCR (de exemplu ERK, fosfolipaza Cγ1, fluxul de calciu și activarea NFAT), subreglarea mediată de HPK1 a acestor proteine adaptoare furnizează un mecanism de feedback negativ pentru a atenua intensitatea semnalizării în timpul activării celulelor T sau celulelor B (Wang, X., și colab., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): pag. 11037-48).

Celulele dendritice derivate din măduva osoasă (BDMC-uri) de la șoarecii knockout HPK1 au prezentat o expresie mai ridicată a moleculelor costimulatoare (de exemplu CD80/CD86) și o producție ameliorată de citokine proinflamatorii (IL-12, TNF-α etc), și au demonstrat o abilitate superioară de a stimula proliferarea celulelor T *in vitro* și *in vivo* în comparație cu DC-urile de tip sălbatic (Alzabin, S., și colab., *J Immunol*, 2009. 182(10): pag. 6187-94). Aceste date sugerează că HPK1 este de asemenea un important regulator negativ al activării celulelor dendritice (Alzabin, S., și colab., *J Immunol*, 2009. 182(10): pag. 6187-94). Totuși, mecanismele de semnalizare care subliniază reglarea negativă mediată de HPK-1 a activării DC-urilor rămâne să fie elucidată.

În schimb, HPK1 pare să fi un regulator pozitiv al funcțiilor supresive ale celulelor T reglatoare (Treg) (Sawasdikosol, S. și colab., *The journal of immunology*, 2012. 188(supliment 1): pag. 163). Treg-urile Foxp3+ ale șoarecilor deficienți HPK1 au fost defective în suprimarea proliferării celulelor T efectoare induse de TCR, și paradoxal au dobândit abilitatea de a produce IL-2 după angajamentul TCR (Sawasdikosol, S. și colab., *The Journal of Immunology*, 2012. 188(supliment 1): pag. 163). Aceste date sugerează că HPK1 este un important regulator al funcțiilor Treg și autotoleranței periferice.

HPK1 a fost de asemenea implicată în inhibarea mediată de PGE2 a activării celulelor T CD4+ (Ikegami, R., și colab., *J Immunol*, 2001. 166(7): pag. 4689-96). Studiile publicate în US 2007/0087988 au indicat că activitatea kinazei HPK1 a fost crescută prin expunerea la concentrații fiziologice de PGE2 în celulele T CD4+ și acest efect a fost mediat de activarea PKA indusă de PEG2. Proliferarea celulelor T deficiente HPK1 a fost rezistentă la efectele supresive ale PGE2 (vezi US 2007/0087988). Prin urmare, activarea mediată de PGE2 a HPK1 poate reprezenta o nouă cale regulatoare de modulare a răspunsului imun.

Prezenta divulgare furnizează compuși pentru utilizare în metode de modulare (de exemplu, inhibare) a activității HPK1, prin punerea în contact a HPK1 cu un compus al invenției, sau cu o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări, punerea în contact poate fi administrarea către un pacient a unui compus furnizat aici, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia. În anumite realizări, compușii din prezenta divulgare, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, sunt utile pentru administrare terapeutică pentru a ameliora, stimula și/sau crește imunitatea la cancer. De exemplu, compușii pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu inhibarea interacțiunii HPK1 pot include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus furnizat aici, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a 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. Pentru

utilizările descrise aici, pot fi utilizați oricare dintre compușii din divulgare, incluzând oricare din realizările acestora.

Exemple de cancere 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 al intestinului subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroidiene, cancer al glandei paratiroidiene, cancer al glandei suprarenale, 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 din copilărie, limfom limfocitar, cancer de vezică, cancer al rinichiului sau uretrei, carcinom de pelvis renal, neoplasm al sistemului nervos central (CNS), limfom al CNS primar, tumoare angiogenică, tumoare a șirei spinării, gliom stem la creier, adenom pituitar, sarcom Kaposi, cancer epidermoidal, cancer al celulelor scuamoase, limfom al celulelor T, cancere induse de mediu incluzându-le pe cele induse de azbest, și combinații ale cancerelor menționate.

În unele realizări, cancerele 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 de prostată refractar la hormoni), cancer la sân, cancer la sân triplu-negativ, cancer la colon și cancer pulmonar (de exemplu cancer pulmonar nonmicrocelular și cancer pulmonar microcelular). 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.

În unele realizări, bolile și afecțiunile care sunt tratabile utilizând compușii din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la, cancere hematologice, sarcoame, cancere pulmonare, cancere gastrointestinale, cancere ale tractului genitourinar, cancere hepatice, cancere osoase, cancere ale sistemului nervos, cancere ginecologice, și cancere la piele.

Exemple de cancere hematologice includ limfoame și leucemii cum ar fi leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mielogenă acută (AML), leucemie promielocitară acută (APL), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom cu celule de manta, limfom non-Hodgkin (incluzând NHL recidivat sau refractar și folicular recurent), limfom Hodgkin, boli mieloproliferative (de exemplu, mielofibroză primară (PMF), policitemia vera (PV), trombocitoză esențială (ET)), sindrom mielodisplazic (MDS), limfom limfoblastic acut cu celule T (T-ALL), mielom multiplu, limfom cutanat cu celule T, macroglobulinemie Waldenstrom, limfom cu celule păroase, limfom mielogenic cronic și limfom Burkitt.

Exemple de sarcoame includ condrosarcom, sarcom Ewing, osteosarcom, rabdomiosarcom, angiosarcom, fibrosarcom, liposarcom, mixom, rabdomiom, rabdosarcom, fibrom, lipom, hamatom, și teratom.

Exemple de cancere pulmonare includ cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC), cancer pulmonar microcelular, carcinom bronhogenic (celule scuamoase, microcelule nediferențiate, macrocelule nediferențiate, adenocarcinom), carcinom alveolar (bronhiolar), adenom bronhial, hamartom condromatos, și mezoteliom.

Exemple de cancere gastrointestinale includ cancere de esofag (carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom, leiomiiosarcom, limfom), de stomac (carcinom, limfom, leiomiiosarcom), de pancreas (adenocarcinom ductal, insulinom, glucagonom, gastrinom, tumori carcinoide, vipom), de intestin subțire (adenocarcinom, limfom, tumori carcinoide, sarcom Kaposi, leiomiom, hemangiom, lipom, neurofibrom, fibrom), de intestin gros (adenocarcinom, adenom tubular, adenom vilos, hamartom, leiomiom), și cancer colorectal.

Exemple de cancere de tract genitourinar includ cancere de rinichi (adenocarcinom, tumoare Wilms [nefroblastom]), de vezică și de uretră (carcinom cu celule scuamoase, carcinom cu celule tranziționale, adenocarcinom), de prostată (adenocarcinom, sarcom), și de testicule (semino, teratom, carcinom embrional, teratocarcinom, coriocarcinom, sarcom, carcinom al celulelor interstițiale, fibrom, fibroadenom, tumori adenomatoide, lipom).

Exemple de cancere hepatice includ hepatom (carcinom hepatocelular), colangiocarcinom, hepatoblastom, angiosarcom, adenom hepatocelular, și hemangiom.

Exemple de cancere osoase includ, de exemplu, sarcom osteogenic (osteosarcom), fibrosarcom, histiocitom fibros malign, condrosarcom, sarcom Ewing, limfom malign (sarcom cu celule reticulate), mielom multiplu, cordon tumoral malign cu celule gigant, osteocronfrom (exostoza osteocartilaginoasă), condrom benign, condroblastom, condromixofibrom, osteom osteoid, și tumori cu celule gigant.

Exemple de cancere ale sistemului nervos includ cancere de craniu (osteom, hemangiom, granulom, xantom, osteită deformantă), de meninge (meningiom, meningiosarcom, gliomatoză), de creier (astrocitom, meduoblastom, gliom, ependimom, germinom (pinealom), glioblastom, glioblastom multiform, oligodendrogliom, schwanom, retinoblastom, tumori congenitale), și ale măduvei spinării (neurofibrom, meningiom, gliom, sarcom), precum și neuroblastom și boală Lhermitte-Duclos.

Exemple de cancere ginecologice includ cancere de uter (carcinom endometrial), de col uterin (carcinom cervical, displazie cervicală pre-tumorală), de ovare (carcinom ovarian (cistadenocarcinom seros, cistadenocarcinom mucinos, carcinom neclasificat), tumori granuloase ale celulelor tecale, tumori ale celulelor Sertoli-Leydig, disgerminom, teratom malign), de vulvă (carcinom cu celule scuamoase, carcinom intraepitelial, adenocarcinom, fibrosarcom, melanom), de vagin (carcinom cu celule clare, carcinom cu celule scuamoase, sarcom botrioid (rabdiosarcom embrional, și de trompe uterine (carcinom).

Exemple de cancere la piele includ melanom, carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi, cancer de piele cu celule Merkel, nevi displazici ai alunițelor, lipom, angiom, dermatofibrom, și cheloizi. În unele realizări, bolile și afecțiunile care sunt tratate utilizând compușii din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la, boala celulei seceră (de exemplu, anemia celulei seceră), cancer la sân triplu-negativ (TNBC), sindrom mielodisplazic, cancer testicular, cancer al canalului biliar, cancer la esofag, și carcinom urotelial.

Exemple de cancere la cap și gât includ glioblastom, melanom, rabdosarcom, limfosarcom, osteosarcom, carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom, cancer oral, cancer laringeal, cancer nazofaringeal, cancere nazale și paranasale, cancere de tiroidă și paratiroidă.

În unele realizări, inhibitorii HPK1 pot fi utilizați pentru a trata tumorile care produc PGE2 (de exemplu tumori care supraexprimă Cox-2) și/sau adenozină (tumori care supraexprimă CD73 și CD39). Supraexprimarea de Cox-2 a fost detectată într-un număr de tumori, cum ar fi cancerele colorectal, de sân, pancreatic și pulmonar, unde aceasta se corelează cu o prognoză slabă. Supraexprimarea de COX-2 a fost raportată în modelele de cancer hematologic cum ar fi RAJI (limfom Burkitt) și U937 (leucemie promonocitară acută) precum și în celulele blastice ale pacientului. CD73 este suprarreglat în diferite carcinoame umane incluzându-le pe cele de colon, plămân, pancreas și ovar. Important, nivelurile de expresie mai ridicate ale CD73 sunt asociate cu neovascularizarea tumorală, invazivitatea, și metastaza și cu timpul de supraviețuire mai scurt al pacientului cu cancer la sân.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact” se referă la aducerea împreună a radicalilor indicați într-un sistem in vitro sau într-un sistem in vivo astfel încât ei sunt în suficientă proximitate fizică pentru a interacționa.

Termenii „individ” sau „pacient”, utilizați interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând mamifere, preferabil șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, sau primare, 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 „tratare” sau „tratament” se referă la unul 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 dezvoltarea a oricăroră dintre bolile referite 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

I. Terapii ale punctului de control imun

În unele realizări, inhibitorii HPK1 furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun pentru tratamentul cancerului cum s-a descris aici. Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control

imun. Exemple de inhibitori ai punctului de control imun includ inhibitori împotriva moleculelor imune ale punctului de control cum ar fi CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, delta PI3K, gama PI3K, TAM, arginază, CD137 (cunoscută de asemenea ca 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă stimuloare a punctului de control selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR și CD137. În unele realizări, molecula punctului de control imun este o moleculă inhibitoare a punctului de control selectată dintre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, și VISTA. În unele realizări, compușii din divulgare 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 TGFR.

În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agoniști ai moleculelor punctului de control imun, de exemplu, OX40, CD27, GITR, și CD137 (cunoscută de asemenea ca 4-1BB).

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

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al 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), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, 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 monoclonal anti-PD-1 este MGA012. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este SHR-1210. Alți agenți anti-cancer includ anticorpi terapeutici cum ar fi 4-1BB (de exemplu urelumab, utomilumab).

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al 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, anticorp monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al PD-1 și PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1/PD-L1. În unele realizări, anti-PD-1/PD-L1 este MCLA-136.

În unele realizări, inhibitorul este MCLA-145.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, sau CP-675.206.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al CSF1R, de exemplu, un anticorp anti-CSF1R. În unele realizări, anticorpul anti-CSF1R este IMC-CS4 sau RG7155.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781, sau INCAGN2385.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al TIM3, de exemplu, un anticorp anti-TIM3. În unele realizări, anticorpul anti-TIM3 este INCAGN2390, MBG453, sau TSR-022.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, sau MEDI1873.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un agonist al OX40, de exemplu, anticorp agonist OX40 sau proteină de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul anti-OX40 este INCAGN01949, MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, sau BMS-986178. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al CD20, de exemplu, un anticorp anti-CD20. În unele realizări, anticorpul anti-CD20 este obinituzumab sau rituximab.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu anticorpi bispecfici. În unele realizări, unul dintre domeniile anticorpului bispecific țineste receptorul PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 sau TGFβ.

În unele realizări, compușii din divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori metabolici ai enzimei. În unele realizări, inhibitorul metabolic al enzimei este un inhibitor de IDO1, TDO, sau arginază. Exemple de inhibitori IDO1 includ epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 și LY338196. Un exemplu al unui inhibitor arginază este CB-1158.

Cum s-a furnizat în întregime, compușii suplimentari, inhibitorii, agenții, etc. pot fi combinați cu prezentul compus într-o formă de dozare singură sau continuă, sau ei pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

II. Terapii împotriva cancerului

Creșterea și supraviețuirea celulei canceroase pot fi impactate pe multiple căi de semnalizare. Astfel, este util să se combine diferiți inhibitori de enzimă/proteină/receptor, care prezintă diferite preferințe în țintele ale căror activități le modulează, pentru a trata astfel de afecțiuni. Exemple de agenți care pot fi combinați cu compuși din prezenta divulgare includ inhibitori ai căii PI3K-AKT-mTOR, inhibitori ai căii Raf-MAPK, inhibitori ai căii JAK-STAT, inhibitori ai căii beta catenine, inhibitori ai căii notch, inhibitori ai căii ariciului, inhibitori de kinaze Pim, și inhibitori ai chaperonelor proteice și ai progresiei ciclului celular. 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 probabilitatea rezistenței la medicament care apare într-o populație celulară, și/sau reduce toxicitatea tratamentului.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori de enzimă/proteină/receptor pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancerul. Exemple de cancere includ tumori solide și tumori lichide, cum ar fi cancerul de sânge. 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, CSFIR, TRUSĂ, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, Flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK și B-Raf. În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți din următorii inhibitori pentru tratamentul cancerului. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinație cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerelor includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau FGFR4, de exemplu, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, 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, GSK2979552, 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 CSFIR (de exemplu, PLX3397 și LY3022855), un receptor tirozin kinază TAM (Tyr-3, Axl, și Mer), un inhibitor de angieneză, un inhibitor al receptorului de interleukină, inhibitori membri ai familiei terminale bromo și extra (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori BET cum ar fi OTX015, CPI-0610, INCB54329 și INCB57643) și un antagonist al receptroului de adenosină sau combinații ale acestora. Inhibitori de HDAC cum ar fi panobinostat și vorinostat. Inhibitori de c-Met cum ar fi onartumzumab, tivantinib, și INC-280. Inhibitori de BTK cum ar fi ibrutinib. Inhibitori de mTOR cum ar fi rapamicină, sirolimus, temsirolimus, și everolimus. Inhibitori de Raf, cum ar fi vemurafenib și dabrafenib. Inhibitori de MEK cum ar fi trametinib, selumetinib și GDC-0973. Inhibitori de Hsp90 (de exemplu, tanespimicină), kinaze dependente de ciclină (de exemplu, palbociclib), PARP (de exemplu, olaparib) și kinaze Pim (LGH447, INCB053914 și SGI-1776) pot fi de asemenea combinate cu compuși din prezenta divulgare.

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. Exemple de un agent de alchilare includ bendamustină, iperite de azot, derivați de etilenimină, alchil sulfonați, nitrosouree și triazene, muștar de uracil, clormetină, ciclofosfamidă (Citoxan™), ifosfamidă, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilen-melamină, trietilentiofosforamină, busulfan, carmustină, lomustină, streptozocin, dacarbazină, și temozolomidă. În unele realizări, inhibitorul de proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomida (LEN) sau pomalidomida (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 tumorală, terapie adjuvantă, imunoterapie sau chirurgie. Exemplele de imunoterapii includ tratamentul cu citokine (de exemplu, interferoni, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia CRS-207, vaccinul anti-cancer, anticorpii monoclonali, transferul adoptiv cu celule T, tratamentul cu celule T CAR (receptor antigen himeric) ca stimulador pentru activarea celulelor T, viroterapia oncolitică și imunomodularea micromolecularelor, incluzând talidomida sau inhibitorul JAK1/2 și altele asemenea. Compușii pot fi administrați în combinație cu unul sau mai multe medicamente anti-cancer, cum ar fi un chimioterapeutic. Exemple de chimioterapeutice includ oricare din: abarelix, abirateron, afatinib, aflibercept, aldesleukină, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamină, amsacrină, anastrozol, afidicolon, trioxid de arsenic, asparaginază, axitinib, azacitidin, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bicalutamida, bleomicină,

bortezomibi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteron, camptosar, capecitabină, carboplatin, carmustină, cediranib, cetuximab, clorambucil, cisplatin, cladribină, clofarabină, crizotinib, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dacomitinib, dactinomycină, dalteparin de sodiu, dasatinib, dactinomycină, daunorubicină, decitabină, degarelix, denileukină, denileukină difitox, deoxicoformicină, dexrazoxan, docetaxel, doxorubicină, droloxafină, propionat de dromostanolon, ecilizumab, enzalutamidă, epidofilotoxin, epirubicin, epotilonă, erlotinib, estramustină, fosfat de etoposidă, etoposidă, exemestan, citrat de fentanil, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, flutamidă, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gentuzumab ozogamicin, acetat de goserelin, acetat de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicină, idelalisib, ifosfamidă, imatinib mezilat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditozil, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, acetat de leuprolid, levamisol, lomustină, mecloretamină, acetat de megestrol, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitramicină, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, nandrolon fenpropionat, navelbenă, necitumumab, nelarabină, neratinib, nilotinib, nilutamidă, nofetumomab, oserelin, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pazopanib, pegaspargază, pegfilgrastim, pemetrexat de disodiu, pentostatin, pilaralisib, pipobroman, plicamicină, ponatinib, porfimer, prednison, procarbazine, chinacrină, ranibizumab, rasburicază, regorafenib, reloxafină, revlimid, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, tegafur, temozolomidă, tenipozidă, testolactonă, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifenă, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, triptorelin, muștar de uracil, valrubicină, vandetanib, vinblastină, vincristină, vindezina, vinorelbină, vorinostat și zoledronat.

Alți agenți anti-cancer includ anticorpi terapeutici cum ar fi trastuzumab (Herceptin), anticorpi la moleculele costimulatoare cum ar fi CTLA-4 (de exemplu, ipilimumab sau tremelimumab), 4-1BB, anticorpi la PD-1 și PD-L1, sau anticorpi la citokine (IL-10, TGF- β , etc.). Exemple de anticorpi la PD-1 și/sau PD-L1 care pot fi combinați cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor cum ar fi infecțiile virale, bacteriene, fungice și parazitice includ, dar nu sunt limitați la, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 și SHR-1210.

Alți agenți anti-cancer includ inhibitori de kinaze asociați tulburării proliferative celulare. Aceste kinaze includ dar nu se limitează la Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, kinaze ale receptorului efrin, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk și SGK.

Alți agenți anti-cancer îi includ de asemenea pe cei care blochează migrarea celulelor imune cum ar fi antagoniștii la receptori chemokine, incluzând CCR2 și CCR4.

Compușii din prezenta divulgare poate fi utilizați suplimentar în combinație cu unul sau mai mulți agenți anti-inflamatori, steroizi, imunosupresive sau anticorpi terapeutici. Steroizii includ dar nu se limitează la 17 alfa-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosteron, prednison, fluoximesteron, metilprednisolon, metiltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clorotrianisen, hidroxiprogesteron, aminoglutetimidă, și medroxiprogesteronacetat.

Compușii din prezenta divulgare pot fi de asemenea utilizați în combinație cu lonafarnib (SCH6636), tipifarnib (R115777), L778123, BMS 214662, tezacitabină (MDL 101731), Sml1, triapină, didox, trimidox și amidox.

Compușii cu Formula (I), (I'), sau oricare din formulele cum s-au 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 citokine care stimulează imun codificarea genelor. Exemple nelimitative de vaccinuri tumorale care pot fi utilizate includ peptide de antigeni melanom, cum ar fi peptidele de gp100, antigeni MAGE, Trp-2, MARTI și/sau tirozinază, sau celule tumorale transfectate pentru a exprima citokina GM-CSF.

Compușii cu Formula (I), (I') sau cu orice formule cum s-au 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 proteinele din virusurile implicate în cancer la om cum ar fi virusuri papilloma umane (HPV), virusuri hepatice (HBV și HCV) și virus sarcom de herpes Kaposi (KHSV). În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu antigeni specifici tumorali cum ar fi proteinele de șoc termic izolate din țesutul tumoral însuși. În unele realizări, compușii cu Formula (I), (I'), sau cu oricare din formule cum s-au descris aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi combinați cu imunizarea celulelor dendritice pentru a activa răspunsuri anti-tumorale puternice.

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

Agenții antivirali adecvați auți în vedere pentru utilizare în combinație cu compușii din prezenta divulgare pot cuprinde nucleozidă și inhibitori de transcriptază inversă de nucleotidă (NRTI-uri), inhibitori de transcriptază inversă non-nucleozidă (NNRTI-uri), inhibitori de protează și alte medicamente antivirale.

Exemple adecvate de NRTI-uri includ zidovudină (AZT); didanozină (ddl); zalcitabină (ddC); stavudină (d4T); lamivudină (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabine [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (denumite de asemenea beta-L-D4C și denumite beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citidene); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purină dioxolan); și lodenozină (FddA). NNRTI-uri adecvate tipice includ nevirapină (BI-RG-587); delaviradină (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindionă); și (+)-calanolidă A (NSC-675451) și B. Inhibitori adecvați tipici de protează includ sachinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; și AG-1 549. Alți agenți antivirali includ hidroxiuree, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuzidă și Yissum Project nr. 11607.

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).

În unele realizări, compușii din divulgare pot fi utilizați în combinație cu INCB086550.

Formulări, forme de dozare și administrare

Când sunt utilizați ca farmaceutice, compușii din prezenta divulgare pot fi administrați în formă de compoziții farmaceutice. Astfel prezenta divulgare furnizează o compoziție cuprinzând un compus cu Formula (I), (I'), sau cu oricare din formulele cum s-au 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 care trebuie să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membranele mucozale 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 intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intramuscular intraperitoneală sau prin injecție sau perfuzie; sau administrare intracranială, de exemplu, 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 farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioasă, agenții de îngroșare și altele asemenea pot 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 farmaceutic sau excipienți. În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În realizarea compozițiilor invenției, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau închis într-un astfel de purtător în formă de, *de exemplu*, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, 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 măcinare 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 formulare. Preparările divizate fin (nanoparticulare) ale compuşilor 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 talc, stearat de magneziu și ulei mineral; agenți de umectare; agenți de emulsionare și de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile invenției pot fi formulate astfel încât să furnizeze eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

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

În unele realizări, compoziția este o compoziție cu eliberare susținută cuprinzând cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin o componentă selectată dintre celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, 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, lactoză monohidrat și hidroxipropil metilceluloză. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și celuloză microcristalină, lactoză monohidrat 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, lactoza monohidrat 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 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 dozele 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 calitatea alimentară națională, în general cel puțin calitate analitică, și mai obișnuit cel puțin calitate farmaceutică). În special pentru consumul uman, compoziția este preferabil fabricată sau formulată sub standardele Good Manufacturing Practice cum s-au definit în reglementările aplicabile ale U.S. Food and Drug Administration. De exemplu, formulările adecvate pot fi sterile și/sau substanțial izotonice și/sau în deplină conformitate cu toate reglementările Good Manufacturing Practice ale U.S. Food and Drug Administration.

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă terapeutică. 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 tratamentul este făcut, 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 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale tipice ale dozei 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 cum ar fi 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 curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare in vitro sau pe modele pe animale.

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție de preformulare solidă care conține un

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

Tabletele sau pilulele din prezenta invenție pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care oferă avantajul de acțiune prelungită. De exemplu, tableta sau pilula poate cuprinde o componentă de dozaj interior și una de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unui anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește să reziste dezintegrării din stomac și permit componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie eliberată întârziat. 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 încorporați pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromatice adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei de nucă de cocos, sau ulei de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

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

Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtători convenționali. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, *de exemplu*, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselina albă, și altele asemenea. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, de exemplu, glicerinămonostearat, PEG-glicerinămonostearat și alcool 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 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 alte afecțiuni ale pielii.

Cantitatea compusului sau compoziției administrate unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxia sau terapia, 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 sale. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunile bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului și altele asemenea.

Compozițiile administrate unui pacient pot fi în forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnici de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare 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 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 dintre excipienții 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 tratamentul este făcut, 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 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 curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare in vitro sau pe modele pe animale.

5 **Compuși marcați și metode de testare**

Un alt aspect din prezenta invenție se referă la compușii marcați din divulgare (radio-marcați, fluorescent-marcați, etc.) care ar fi utili nu numai în tehnici imagistice ci de asemenea în teste, atât in vitro cât și in vivo, pentru localizarea și cuantificarea proteinei HPK1 în mostrele de țesut, incluzând uman, și pentru identificarea liganzilor HPK1 prin inhibarea legării unui compus marcat. Substituția unuia sau mai multor atomi ai compușilor din prezenta divulgare poate fi de asemenea utilă în generarea ADME (Adsorbție, Distribuție, Metabolism și Excreție) diferențiate. Corespunzător, prezenta invenție include teste de legare HPK1 care conțin astfel de compuși marcați sau substituiți.

Prezenta divulgare include în plus compuși marcați izotopic din divulgare. Un compus „izotopic” sau „radio-marcant” este un compus din divulgare 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 apar natural). Radionuclizii adecvați care pot fi încorporați în compușii din prezenta divulgare includ dar nu sunt limitați la ^2H (descriș de asemenea ca D pentru deuteriu), ^3H (descriș 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 . De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen într-un compus din prezenta divulgare pot fi înlocuiți cu atomi de deuteriu (de exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai unei grupări alchil C_{1-6} cu Formula (I) sau (I') pot fi substituiți opțional cu atomi de deuteriu, cum ar fi $-\text{CD}_3$ substituit cu $-\text{CH}_3$). În unele realizări, grupările alchil din Formula (I) sau (I') pot fi perdeuterate.

Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor prezentați aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau non-naturală. În unele realizări, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele realizări, compusul include 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, sau 1-6 atomi de deuteriu. În unele realizări, toți atomii de hidrogen dintr-un compus pot fi înlocuiți sau substituiți cu atomi de deuteriu.

Metodele sintetice pentru includerea izotopilor în compușii organici sunt cunoscute în domeniu (Deuteriu Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey și Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Compușii marcați izotopic pot fi utilizați în diferite studii cum ar fi spectroscopia RMN, experimente de metabolism, și/sau teste.

Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, perioadă de înjumătățire crescută in vivo sau cerințe de dozaj reduse, și prin urmare poate fi preferată în unele circumstanțe. (vezi de exemplu, A. Kerekes și colab. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu și colab. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). În particular, substituția la unul sau mai multe situsuri de metabolism poate oferi unul sau mai multe avantaje terapeutice.

Radionuclidul care este încorporat în compușii radio-marcați prezenți va depinde de aplicația specifică a acelui compus radio-marcant. De exemplu, pentru marcarea receptorului de adenzină in vitro și teste de competiție, pot fi utili compușii care încorporează ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I sau ^{35}S . Pentru aplicațiile de radio imagistică, pot fi utili ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br sau ^{77}Br .

Se înțelege că un „radio-marcant” sau „compus marcat” este un compus care are încorporat cel puțin un radionuclid. În unele realizări, radionuclidul este selectat din grupul constând din ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S și ^{82}Br .

Prezenta divulgare poate include în plus metode sintetice pentru încorporarea de radioizotopi în compușii din divulgare. Metodele sintetice pentru încorporarea radioizotopilor în compușii organici sunt bine cunoscute în domeniu, și cineva cu calificare obișnuită în domeniu va recunoaște cu ușurință metodele aplicabile pentru compușii divulgării.

Un compus marcat al invenției poate fi utilizat într-un test de examinare 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 HPK1 prin monitorizarea variației concentrației sale când este pus în contact cu HPK1, prin trasarea marcării. 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 HPK1 (adică, compus standard). Corespunzător, abilitatea unui compus de testat de a concura cu compusul standard pentru legare la proteina HPK1 se corelează direct cu afinitatea sa de legare. Invers, în unele alte teste de examinare, 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 constatată.

Truse

Prezenta divulgare include de asemenea truse farmaceutice utile, *de exemplu*, în tratamentul sau prevenirea bolilor sau tulburărilor asociate cu activitatea HPK1, cum ar fi cancerul sau infecțiile, care includ unul sau mai multe recipiente care conțin o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus cu Formula (I), (I'), sau oricare din realizările acestuia. Astfel de truse pot include în plus una sau mai multe dintre diferitele componente ale trusei farmaceutice convenționale, cum ar fi, de exemplu, recipiente cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, recipiente suplimentare, *etc.*, după cum va fi cu ușurință evident celor calificați în domeniu. Instrucțiunile, fie ca inserturi sau 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 sunt intenționate să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi modificați sau schimbați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. S-a descoperit că compușii din exemple inhibă activitatea HPK1 în conformitate cu cel puțin un test descris aici.

EXEMPLE

Procedurile experimentale pentru compușii invenției sunt furnizate mai jos. Purificările LC-MS preparatorii ale unora din compușii preparați au fost efectuate pe sisteme fracționare cu masa direcționată Waters. Setarea echipamentului de bază, protocoalele, și software-ul de control pentru funcționarea acestor sisteme au fost descrise în detaliu în literatură. Vezi de exemplu „Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); „Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); și „Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Compușii separați au fost de obicei supuși la cromatografie analitică de lichide cu spectrometrie de masă (LCMS) pentru verificarea purității.

Compușii separați au fost de obicei supuși la cromatografie analitică de lichide cu spectrometrie de masă (LCMS) pentru verificarea purității în următoarele condiții: Instrument: seria Agilent 1100, LC/MSD, Coloană: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm dimensiunea particulei, 2,1 × 5,0 mm, Tampoane: fază mobilă A: 0,025% TFA în apă și fază mobilă B: acetonitril; gradient 2% până la 80% de B în 3 minute cu debit 2,0 mL/minut.

Unii din compușii preparați au fost de asemenea separați pe o scară preparativă prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (RP-HPLC) cu fază inversă cu detector MS sau cromatografie rapidă (gel de siliciu) cum s-a indicat în exemple. Condițiile tipice de coloană pentru cromatografia preparativă de lichide de înaltă performanță (RP-HPLC) cu fază inversă sunt după cum urmează:

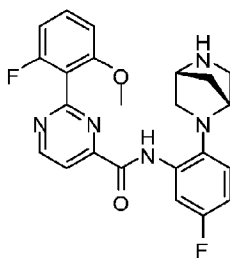
pH = 2 purificări: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm dimensiunea particulei, coloană 19 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,1% TFA (acid trifluoroacetic) în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost 30 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare al metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură [vezi „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. De obicei, debitul utilizat cu coloana 30 × 100 mm a fost de 60 mL/minut.

pH = 10 purificări: Waters XBridge C₁₈ 5 μm dimensiunea particulei, coloană 19 × 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,15% NH₄OH în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost 30 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare al metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură [Vezi „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. De obicei, debitul utilizat cu coloana 30 × 100 mm a fost de 60 mL/minut.

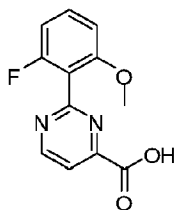
Următoarele abrevieri pot fi utilizate aici: AcOH (acid acetic); Ac₂O (anhidridă acetică); aq. (apoașă); atm. (atmosfera); Boc (*t*-butoxicarbonil); BOP (hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfoniu); br (larg); Cbz (carboxibenzil); calc. (calculat); d (dublet); dd (dublet de dubleți); DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă); DCM (diclorometan); DIAD (*N,N'*-diizopropil azidodicarboxilat); DIEA (*N,N*-diizopropiletilamină); DIPEA (*N,N*-diizopropiletilamină); DIBAL (hidrură de diizobutilaluminu); DMF (*N,N*-dimetilformamidă); Et (etil); EtOAc (acetat de etil); FCC (cromatografie rapidă pe coloană); g (gram); h (oră); HATU (hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu); HCl (acid clorhidric); HPLC (cromatografie de lichide de înaltă performanță); Hz (hertz); J (constantă de cuplare); LCMS (cromatografie de lichide - spectrometrie de

masă); LDA (diizopropilamidă de litiu); m (multiplet); M (molar); *m*CPBA (acid 3-cloroperoxibenzoic); MS (Spectrometrie de masă); Me (metil); MeCN (acetonitril); MeOH (metanol); mg (miligram); min. (minute); mL (mililitru); mmol (milimol); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirolidinonă); RMN (spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară); OTf (trifluorometansulfonat); Ph (fenil); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografie cu fază inversă de lichide de înaltă performanță); r.t. (temperatura camerei); s (singlet); t (triplet sau terțiar); TBS (terț-butildimetilsilil); tert (terțiar); tt (triplet de tripleți); TFA (acid trifluoroacetic); THF (tetrahidrofuran); μg (microgram); μL (microlitru); μM (micromolar); % din masă (procent greutate). Saramura este clorură de sodiu apoasă saturată. *In vid* este sub vid.

Exemplul 1. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

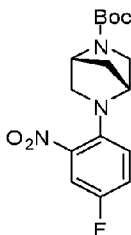


Etapa 1. Acid 2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic



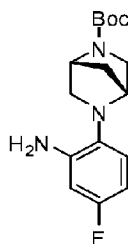
Un amestec de acid 2-cloropirimidin-4-carboxilic (9,0 g, 56,8 mmol), acid (2-fluoro-6-metoxifenil)boronic (11,58 g, 68,1 mmol), XPhosPd G2 (1,340 g, 1,703 mmol) și fosfat de potasiu, tribazic (24,10 g, 114 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (100 mL) și apă (20,00 mL). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, și apoi încălzit la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei, tratat cu apă și diluat cu acetat de etil. Faza apoasă a fost separată și acidulată cu 1N HCl. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă. După uscarea cu aer, s-a utilizat în Etapa 4 fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₂H₁₀FN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 249,2; găsită 249,2.

Etapa 2. 5-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*R*, 4*R*)-terț-butil



O soluție de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen (257 mg, 1,6 mmol) și (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terț-butil (320 mg, 1,6 mmol) în DMSO (2,5 mL) a fost tratată cu trietilamină (338 μl, 2,4 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore. După răcirea la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan și spălat cu saramură. Faza organică separată a fost uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₂H₁₃FN₃O₄ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 282,1; găsită 282,1.

Etapa 3. 5-(2-amino-4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*R*,4*R*)-terț-butil

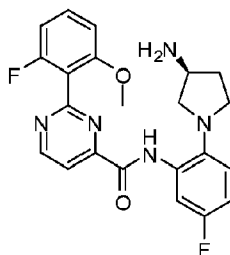


Un amestec de (1*R*,4*R*)-5-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* (545 mg, 1,6mmol), fier (451 mg, 8,1mmol) și clorură de amoniu (518 mg, 9,7mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu diclorometan. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați *in vid*. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₃FN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 308,2; Găsită: 308,2.

Etapa 4. N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

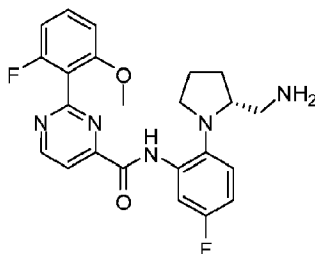
HATU (178 mg, 0,468 mmol) a fost adăugat la o soluție de (1*R*,4*R*)-5-(2-amino-4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* (96 mg, 0,312 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (din etapa 1; 78 mg, 0,312mmol) și DIPEA (109 μl, 0,625mmol) în DMF (2mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min, și apoi tratat cu apă. Produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Reziduul solid a fost apoi redizolvat în TFA și soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost apoi diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a izola compusul din titlu ca sare cu TFA. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₂F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 438,2; Găsită: 438,2.

Exemplul 2. (S)-N-(2-(3-Aminopirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



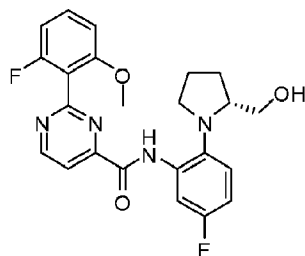
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând (*S*)-pirolidin-3-amină în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₂H₂₂F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 426,2; Găsită: 426,3.

Exemplul 3. (R)-N-(2-(2-(Aminometil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



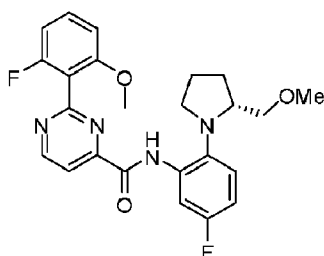
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând pirolidin-2-ilmetilcarbamate de (*R*)-*terț-butil* în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 440,2; Găsită: 440,1.

Exemplul 4. (R)-N-(5-Fluoro-2-(2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



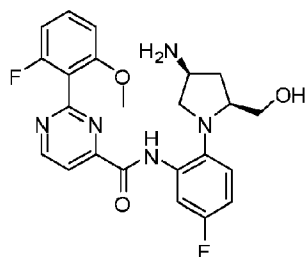
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând (*R*)-pirolidin-2-ilmetanol în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₃F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 441,2; Găsită: 441,1.

Exemplul 5. (R)-N-(5-Fluoro-2-(2-(metoximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



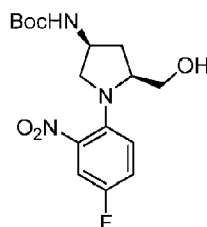
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând (*R*)-2-(metoximetil)pirolidină în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₄H₂₅F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 455,2; Găsită: 455,3.

Exemplul 6. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Baza liberă și sarea cu TFA ale compusului din titlu au fost preparate în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, (și detaliate mai jos) utilizând (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă.

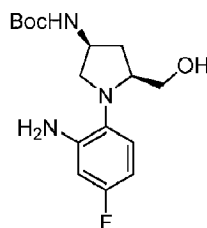
Etapa 1. ((3*S*,5*S*)-1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț-butil*



O soluție de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen (68,2 μL, 0,629 mmol) și ((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț-butil* (136 mg, 0,629 mmol) în DMSO (2,5 mL) a fost tratată cu trietilamină (131 μL, 0,943 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore. După răcirea la r.t., amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu și solventul a fost evaporat sub vid. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₂H₁₅FN₃O₅ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 300,1; găsită 300,1.

Etapa 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț-butil*

60

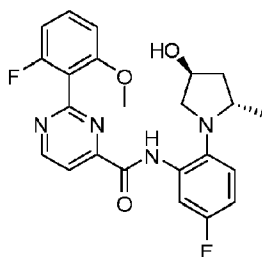


Un amestec de ((3*S*,5*S*)-1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de *terț*-butil (100 mg, 0,281 mmol), fier (79 mg, 1,407 mmol) și clorură de amoniu (90 mg, 1,7 mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. După răcirea la r.t., amestecul a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu DCM. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporati sub vid. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₅FN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 326,2; Găsită: 326,2.

Etapa 3. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

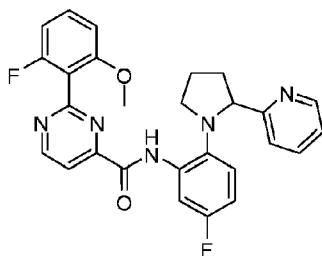
HATU (175 mg, 0,461 mmol) a fost adăugat la o soluție de ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil (100 mg, 0,307 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (produsul din exemplul 1, etapa 1, 76 mg, 0,307 mmol) și DIPEA (107 μL, 0,615 mmol) în DMF (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute, apoi a fost adăugată apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost dizolvat în TFA și soluția rezultată a fost agitată la r.t. timp de 10 minute. Soluția a fost apoi diluată cu acetonitril și purificată cu prep-LCMS. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Găsită: 456,3. Prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% NH₄OH, la debit de 60 mL/min). Bază liberă: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34-9,18 (m, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 3,78 - 3,71 (s, 3H), 3,38 - 3,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (dd, *J* = 11,1, 6,1 Hz, 1H), 2,95 - 2,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,35-2,25 (dt, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 1,25 - 1,12 (m, 1H) ppm. Prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) sare cu TFA: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 - 10,58 (s, 1H), 9,32 - 9,20 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 - 8,08 (m, 2H), 7,93 - 7,77 (br, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,62 - 7,53 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (dd, *J* = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,82-3,73 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 2,44-2,35 (ddd, *J* = 13,6, 9,1, 7,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,71 (dt, *J* = 13,5, 4,3 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 7. N-(5-Fluoro-2-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



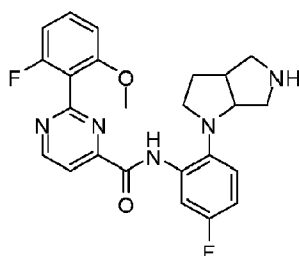
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând (3*S*,5*S*)-5-metilpirolidin-3-ol în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₃F₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 441,2; Găsită: 441,3.

Exemplul 8. N-(5-Fluoro-2-(2-(pyridin-2-il)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



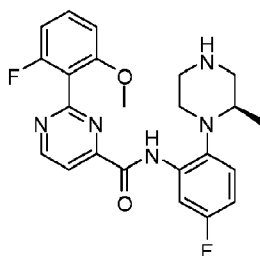
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 2-(pirolidin-2-il)piridină în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₇H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 488,2; Găsită: 488,1.

Exemplul 9. *N*-(5-Fluoro-2-(hexahidropirol[3,4-*b*]pirol-1(2*H*)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



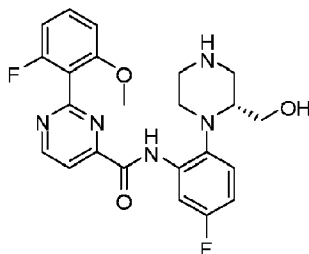
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând hexahidropirol[3,4-*b*]pirol-5(1*H*)-carboxilat de *terț-butil* în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₄H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Găsită: 452,2.

Exemplul 10. (*R*)-*N*-(5-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



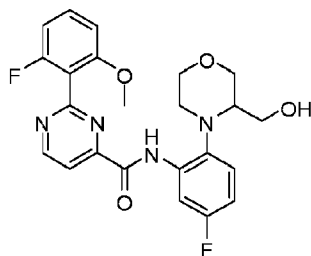
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 3-metilpiperazin-1-carboxilat de (*R*)-*terț-butil* în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 440,2; Găsită: 440,2.

Exemplul 11. (*R*)-*N*-(5-Fluoro-2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



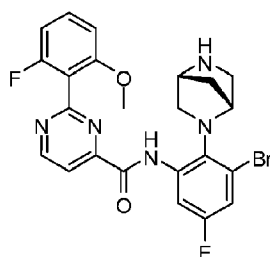
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de (*R*)-*terț-butil* în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Găsită: 456,2.

Exemplul 12. *N*-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



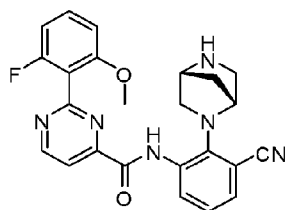
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând morfolin-3-ilmetanol în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 457,2; Găsită: 457,2.

5 **Exemplul 13.** *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



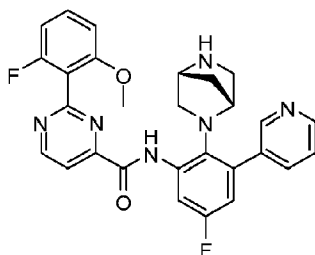
10 Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 1-bromo-2,5-difluoro-3-nitrobenzen în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 516,1; Găsită: 516,1.

Exemplul 14. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-cianofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



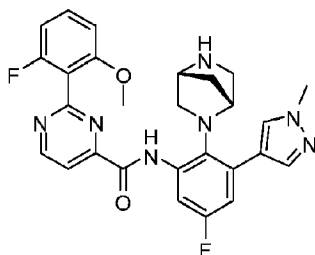
15 Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 2-fluoro-3-nitrobenzonitril în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 445,2; Găsită: 445,2.

20 **Exemplul 15.** *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



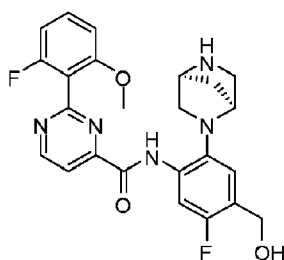
Un amestec de (1*R*,4*R*)-5-(2-bromo-4-fluoro-6-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* (din Exemplul 13; 10 mg, 0,016 mmol), acid piridin-3-ilboronic (4 mg, 0,032 mmol), XPhosPd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1mL) și apă (0,1mL). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, și amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și solvenții au fost evaporați *in vid*. Reziduul a fost combinat cu TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu CH_3CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{25}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 515,2; Găsită: 515,3.

Exemplul 16. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-3-(1-metil-1*H* pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



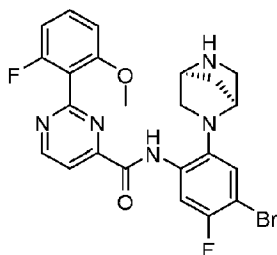
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 15, utilizând 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol în loc de acid piridin-3-ilboronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{27}H_{26}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 518,2; Găsită: 518,3.

Exemplul 17. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



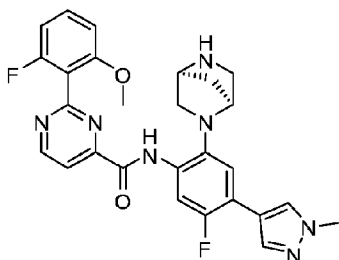
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând (2,5-difluoro-4-nitrofenil)metanol în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen și (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{24}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 468,2; Găsită: 468,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 - 10,70 (s, 1H), 9,33 - 9,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19-8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,28 - 5,16 (s, 1H), 4,57 - 4,42 (s, 2H), 3,82 - 3,71 (s, 3H), 3,70 - 3,60 (s, 1H), 3,54 - 3,46 (s, 1H), 3,26 - 3,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,12 - 3,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,92-2,86 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,67 - 2,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,54- 1,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 18. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



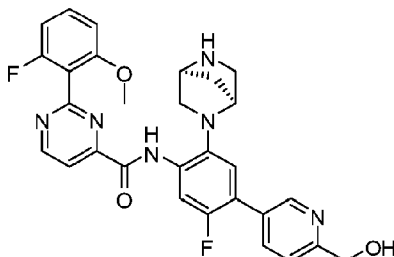
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzen în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen și (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil în loc de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 516,1; Găsită: 516,1.

Exemplul 19. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



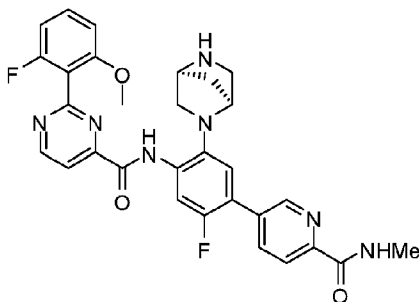
Un amestec de (1*S*,4*S*)-5-(5-bromo-4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil) pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* (din Exemplul 18; 10 mg, 0,016 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (6,8 mg, 0,032 mmol), XPhosPd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 mL) și apă (0,1 mL). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost evaporati *in* vid, și s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru C₂₇H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 518,2; Găsită: 518,3. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,30 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,94 (br, 2H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,34-3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 1H), 1,91 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,77 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 20. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



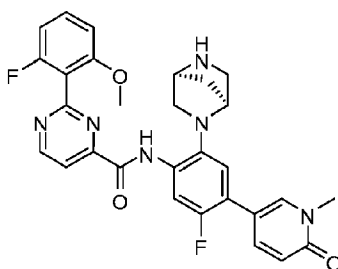
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 19, utilizând (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanol în loc de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 545,2; Găsită: 545,3.

Exemplul 21. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



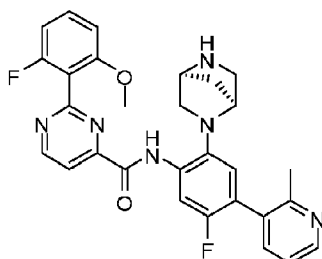
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 19, utilizând *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamidă în loc de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol ca materie primă. LCMS calculată pentru C₃₀H₂₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 572,2; Găsită: 572,3.

Exemplul 22. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



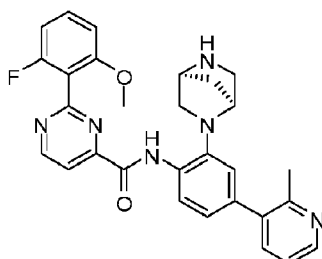
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 19, utilizând 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-onă în loc de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 545,2; Găsită: 545,3.

Exemplul 23. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

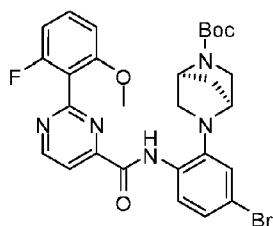


Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 19, utilizând acid 2-metilpiridin-3-ilboronic în loc de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetranietil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{27}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 529,2; Găsită: 529,3.

Exemplul 24. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. 5-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*S*,4*S*)-terț-butil



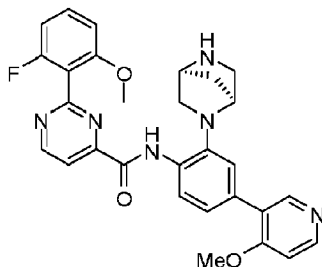
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 18, utilizând 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen în loc de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzen ca materia primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 598,2; Găsită: 598,2.

Etapa 2. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(2-metilpiridin-3-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

Un amestec de (1*S*,4*S*)-5-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terț-butil (10 mg, 0,017 mmol), acid (2-metilpiridin-3-il)boronic (4,6 mg, 0,033 mmol), XPhosPd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1mL) și apă (0,1mL). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost evaporați *in vid* și s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul de reacție a

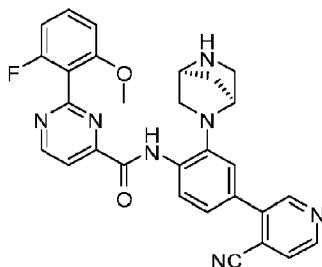
fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 511,2; Găsită: 511,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 - 10,46 (s, 1H), 9,33 - 9,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 9,06 - 8,91 (s, 1H), 8,80 - 8,74 (s, 1H), 8,67 - 8,63 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 8,20-8,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,09-7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,21-7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06-6,96 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (s, 1H), 4,28 - 4,17 (s, 1H), 3,84 - 3,71 (s, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,39 - 3,34 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,63-2,58 (s, 3H), 1,97-1,90 (dd, *J* = 10,8, 2,5 Hz, 1H), 1,84- 1,67 (m, 1H).

Exemplul 25. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



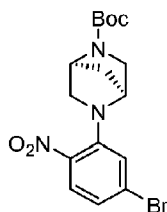
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 24, utilizând acid 4-metoxipiridin-3-ilboronic în loc de acid (2-metilpiridin-3-il)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₈FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 527,2; Găsită: 527,2.

Exemplul 26. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 24, (și detaliate mai jos) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril în loc de acid (2-metilpiridin-3-il)boronic ca materie primă.

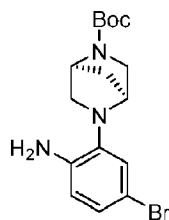
Etapa 1. (1*S*,4*S*)-5-(5-bromo-2-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen (500 mg, 2,3 mmol) și (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (451 mg, 2,3 mmol) în DMSO (8 mL) s-a adăugat trietilamină (475 μL, 3,41 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. După răcire la r.t., s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. El a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₁BrN₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 398,1/400,1; găsită 398,1/400,1.

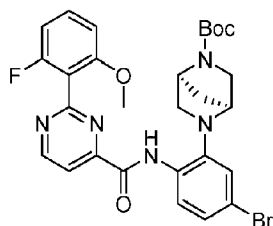
Etapa 2. (1*S*,4*S*)-5-(2-amino-5-bromofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil

67



Un amestec de (1S,4S)-5-(5-bromo-2-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terț-butil (914 mg, 2,295 mmol), fier (684 mg, 12,25 mmol) și clorură de amoniu (786 mg, 14,70 mmol) în THF (5 mL), apă (5 mL) și metanol (5 mL) a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. După răcire la r.t., el a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu DCM. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₃BrN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 368,1/370,1; Găsită: 368,1/370,1.

Etapă 3. (1S,4S)-5-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terț-butil

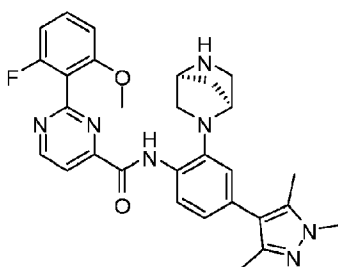


O soluție de (1S,4S)-5-(2-amino-5-bromofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terț-butil (845 mg, 2,294 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (produsul din exemplul 1, Etapa 1, 570 mg, 2,3 mmol) și DIPEA (800 μl, 4,6 mmol) în DMF (5 mL) a fost tratată cu HATU (1,3 g, 3,4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute, apoi s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₂₈H₃₀BrFN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 598,2/600,2; Găsită: 598,2/600,2.

Etapă 4. N-(2-((1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

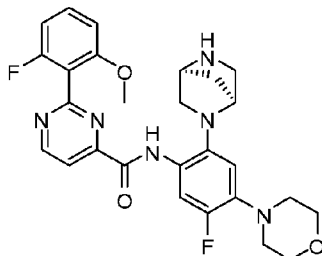
Un amestec de (1S,4S)-5-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terț-butil (10 mg, 0,017 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril (9,8 mg, 0,043 mmol), Xphos Pd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) în 1,4-dioxan (1 mL) și apă (0,1 mL) a fost degazat prin evacuare și umplut înapoi cu azot. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 1 oră, răcit la r.t. și solvenții au fost evaporați *in vid*. S-a adăugat TFA (1 mL) la reziduu și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₂₉H₂₅FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 522,2; Găsită: 522,3. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,60-10,51 (s, 1H), 9,33 - 9,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,08 - 9,00 (m, 1H), 9,01 - 8,95 (s, 1H), 8,88 - 8,80 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,81 - 8,70 (m, 1H), 8,21 - 8,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,15 - 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,35 (s, 1H), 4,32 - 4,24 (s, 1H), 3,84 - 3,76 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,46-3,35 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 1,99 - 1,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,89 - 1,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H).

Exemplul 27. N-(2-((1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 24, utilizând 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol în loc de acid (2-metilpiridin-3-il)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{31}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 528,2; Găsită: 528,2.

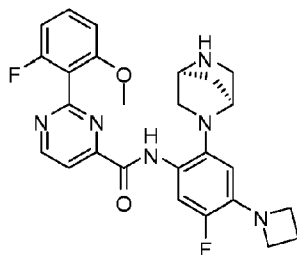
5 **Exemplul 28.** *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



10 Un amestec de (1*S*,4*S*)-*S*-(*S*-bromo-4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (din Exemplul 18, 10 mg, 0,016 mmol), morfolină (1,4 mg, 0,016 mmol), RuPhosPd G2 (1,2 mg, 1,6 μmol) și carbonat de cesiu (10,6 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 mL). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, și agitat la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost evaporați *in vacuo* și s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la

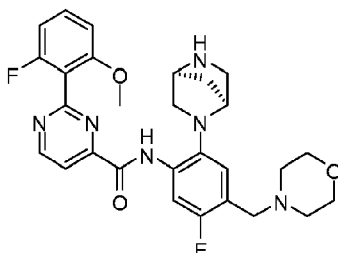
15 temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 523,2; Găsită: 523,2.

20 **Exemplul 29.** *N*-(4-(Azetidin-1-il)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

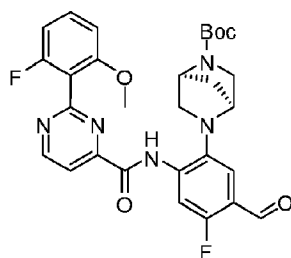


25 Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 28, utilizând azetidină în loc de morfolină ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{26}H_{27}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 493,2; Găsită: 493,2.

Exemplul 30. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



30 **Etapa 1.** 5-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-formilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*S*,4*S*)-*terț*-butil

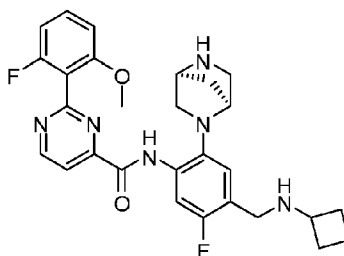


S-a adăugat periodinan Dess-Martin (269 mg, 0,634mmol) la o soluție de (1*S*,4*S*)-5-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(hidroximetil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (Exemplul 17, 300 mg, 0,529 mmol) și piridină (51,0 μl, 0,63mmol) în diclorometan (5 mL). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, solventul a fost evaporat în vid și produsul brut a fost purificat prin Biotagelsolera™. LCMS calculată pentru C₂₉H₃₀F₂N₅O₅ (M+H)⁺ m/z = 566,2; găsită 566,3.

Etapa 2. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)--5-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

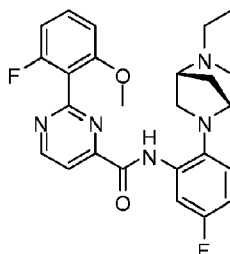
S-a adăugat triacetoxiborohidruă de sodiu (7,5 mg, 0,035mmol) la o soluție de morfolină (1,5 mg, 0,018 mmol), acid acetic (2 μl, 0,035mmol) și (1*S*,4*S*)-5-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-formilfenil)-2,5-diazabicyclo [2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (10 mg, 0,018 mmol) în dicloroetan (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, și apoi tratat cu apă. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil, și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Reziduul brut a fost preluat în TFA (1 mL) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru C₂₈H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 537,2; Găsită: 537,3.

Exemplul 31. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-((ciclobutilamino)metil)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



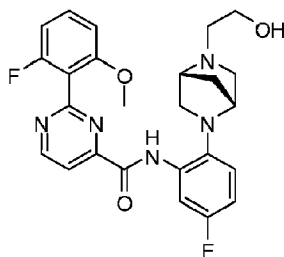
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 30, utilizând ciclobutanamină în loc de morfolină ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₈H₃₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 521,2; Găsită: 521,2.

Exemplul 32. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-5-Etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil) -2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



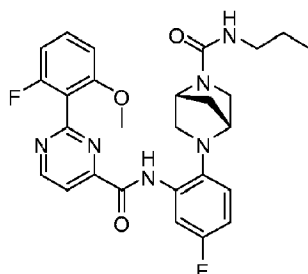
S-a adăugat triacetoxiborohidruă de sodiu (10 mg, 0,046mmol) la o soluție de acetaldehidă (1 mg, 0,023 mmol), acid acetic (2 μl, 0,035mmol) și *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (din Exemplul 1; 10 mg, 0,023 mmol) în dicloroetan (1 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, el a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru C₂₅H₂₆F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 466,2; Găsită: 466,3.

Exemplul 33. *N*-(5-Fluoro-2-((1*R*,4*R*)-5-(2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



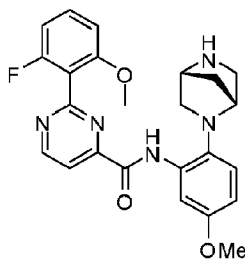
S-a adăugat triacetoxiborohidruură de sodiu (10 mg, 0,046mmol) la o soluție de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehidă (3,98 mg, 0,023 mmol), acid acetic (2 μ l, 0,035mmol) și *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (din Exemplul 1; 10 mg, 0,023 mmol) în dicloroetan (1 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, solventul a fost evaporat *in vid* și s-a adăugat 4 M soluție de HCl în dioxan (1 mL) la reziduu. După agitarea suplimentară la temperatura camerei timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 482,2; Găsită: 482,2.

Exemplul 34. (1*R*,4*R*)-5-(4-Fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-*N*-propil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxamidă



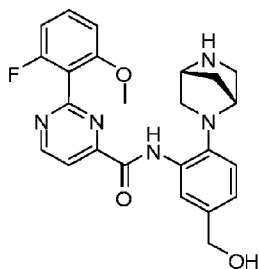
S-a adăugat trifosgen (4,1 mg, 0,014 mmol) la o soluție de *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (din Exemplul 1, 6 mg, 0,014mmol) și trietilamină (4 μ l, 0,027 mmol) în THF (1 mL). După ce amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min, s-a adăgat propan-1-amină (1,2 mg, 0,021 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute suplimentare. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min) pentru a furniza sarea cu TFA a compusului din titlu. LCMS calculată pentru $C_{27}H_{29}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 523,2; Găsită: 523,3.

Exemplul 35. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-metoxifenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



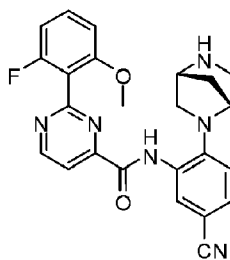
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 1-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenzen în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 450,2; Găsită: 450,3.

Exemplul 36. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



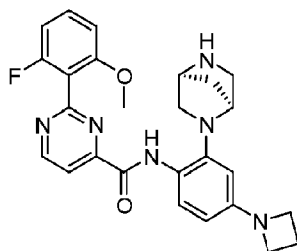
Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 450,2; Găsită: 450,3.

5 **Exemplul 37.** *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-cianofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



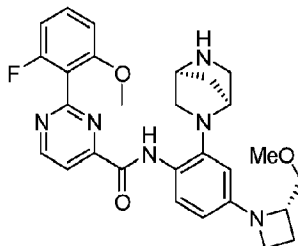
10 Sarea cu TFA a compusului din titlu a fost preparată în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând 4-fluoro-3-nitrobenzonitril în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materia primă. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{22}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 445,2; Găsită: 445,1.

Exemplul 38. *N*-(4-(Azetidin-1-il)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



15 Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 28 și 29, utilizând *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-bromofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă în loc de *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{26}H_{28}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 475,2; Găsită: 475,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17-10,04 (s, 1H), 9,27 - 9,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (td, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02-6,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,07 - 5,95 (m, 2H), 3,89 - 3,83 (s, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 7H), 3,49 - 3,44 (s, 1H), 3,38 - 3,25 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,34-2,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,64 - 1,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ppm.

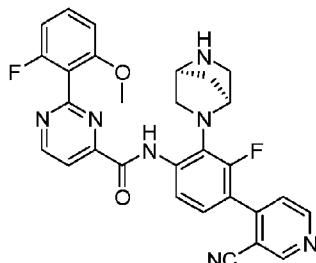
25 **Exemplul 39.** *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-((*S*)-2-(metoximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



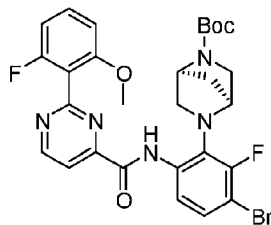
30 Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 38, utilizând (*S*)-2-(metoximetil)azetidină în loc de azetidină ca materie primă. LCMS calculată pentru

$C_{28}H_{32}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 519,2; Găsită: 519,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,18-9,96 (s, 1H), 9,28 - 9,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,01 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,37 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 1H), 6,41 - 6,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,19-6,04 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,05 (dd, *J* = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 3H), 3,79 - 3,74 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (dd, *J* = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 3H), 3,40 - 3,27 (m, 4H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,74 - 2,60 (dd, *J* = 9,7, 2,2 Hz, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (dq, *J* = 10,8, 8,3 Hz, 1H), 1,68 - 1,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,56- 1,47 (m, 1H) ppm.

Exemplul 40. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)-3-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. 5-(3-bromo-2-fluoro-6-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*S*,4*S*)-*terț*-butil

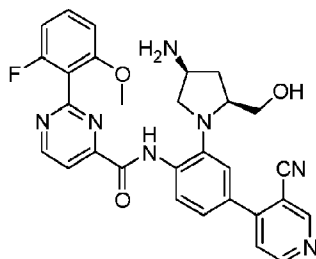


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 18, utilizând 1-bromo-2,3-difluoro-4-nitrobenzen în loc de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{29}BrF_2N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 616,1; Găsită: 616,1.

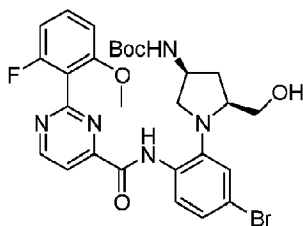
Etapa 2. *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)-3-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

Un amestec de (1*S*,4*S*)-5-(3-bromo-2-fluoro-6-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (10 mg, 0,016 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril (10 mg, 0,043 mmol), Xphos Pd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 ml) și apă (0,1 ml). Amestecul de reacție a fost degazat sub vid, reumplut cu azot și apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost concentrați și s-a adăugat TFA (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{29}H_{24}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 540,2; Găsită: 540,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,94 - 10,84 (s, 1H), 9,37 - 9,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 9,20-9,11 (s, 1H), 9,07-8,99 (br, 1H), 8,98 - 8,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,81 - 8,72 (br, 1H), 8,44 - 8,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,27 - 8,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79-7,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (td, *J* = 8,5, 6,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,15-4,08 (s, 1H), 3,82 - 3,74 (s, 3H), 3,62-3,54 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (n, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 1,95- 1,88 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H) ppm.

Exemplul 41. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. (3*S*,5*S*)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil*

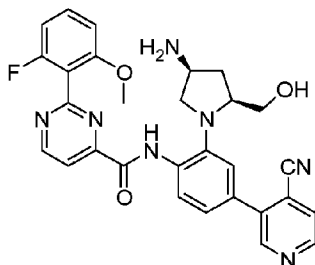


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 22 și 1, utilizând (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* în loc de 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*S*,4*S*)-*terț-butil* ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ (M+H)⁺: m/z = 616,2; Găsită: 616,2.

Etapa 2. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

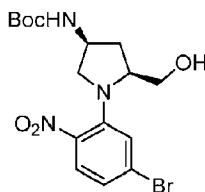
Un amestec de ((3*S*,5*S*)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț-butil* (10 mg, 0,016 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril (9,8 mg, 0,043 mmol), Xphos Pd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 ml) și apă (0,1 ml). Amestecul de reacție a fost degazat sub vid, reumplut cu azot, apoi agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost concentrați și s-a adăugat TFA (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{29}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 540,2; Găsită: 540,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69- 10,61 (s, 1H), 9,32-9,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 9,14-9,04 (s, 1H), 8,94 - 8,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,35 - 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,81 - 7,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04-6,96 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 3H), 3,27 - 3,22 (dd, *J* = 11,1, 2,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H) ppm.

Exemplul 42. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



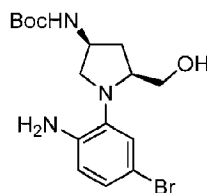
Acest compus (bază liberă și sare cu TFA) a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41 (și detaliate mai jos), utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril în loc de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril ca materie primă.

Etapa 1. ((3*S*,5*S*)-1-(5-bromo-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț-butil*



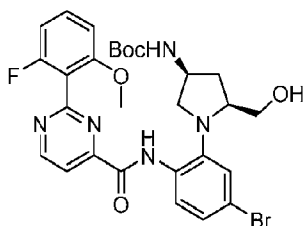
O soluție de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen (532 mg, 2,42 mmol) și ((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț-butil* (523 mg, 2,42 mmol) în DMSO (8 mL) a fost tratată cu trietilamină (506 μL, 3,63 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. După răcire la r.t., s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. El a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 360,0/362,0; găsită 360,0/362,0.

Etapa 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-bromofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de *terț-butil*



Un amestec de ((3S,5S)-1-(5-bromo-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de *tert*-butil (1 g, 2,45 mmol), fier (684 mg, 12,25 mmol) și clorură de amoniu (786 mg, 14,70 mmol) în THF (5 mL), apă (5 mL) și metanol (5 mL) a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. După răcire la r.t., el a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu DCM. Faza organică a fost separată, spălată cu clorură de sodiu apoasă saturată, uscată pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₅BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 386,1/388,1; Găsită: 386,1/388,1.

Etapa 3. ((3S,5S)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil

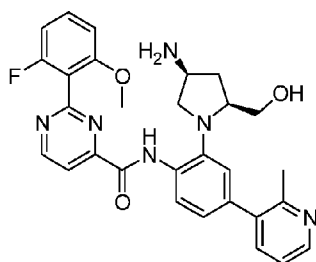


HATU (1196 mg, 3,15 mmol) a fost adăugat la o soluție de ((3S,5S)-1-(2-amino-5-bromofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (810 mg, 2,097 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (produsul din exemplul 1, etapa 1, 520 mg, 2,097 mmol) și DIPEA (732 μl, 4,19 mmol) în DMF (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute, apoi s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₂₈H₃₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 616,2/618,2; Găsită: 616,2/618,2.

Etapa 4. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

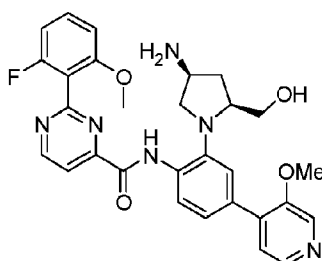
Un amestec de ((3S,5S)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (10 mg, 0,016 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril (9,8 mg, 0,043 mmol), Xphos Pd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 mL) și apă (0,1 mL) și flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la r.t., solvenții au fost evaporați *in vid* și s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 540,2; Găsită: 540,1. Prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% NH₄OH, la debit de 60 mL/min). Bază liberă: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 - 9,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,98 - 8,93 (s, 1H), 8,84 - 8,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,90 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,73 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,39 - 3,29 (m, 3H), 3,28 - 3,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,06-2,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (dt, *J* = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,40-1,29 (dt, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H) ppm. Prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). Sare cu TFA: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 - 10,59 (s, 1H), 9,31 - 9,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 9,03-8,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,88 - 8,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,04 - 7,95 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (br, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,73 - 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (td, *J* = 8,5, 6,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,42 - 3,21 (m, 4H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (dt, *J* = 13,2, 5,3 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 43. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



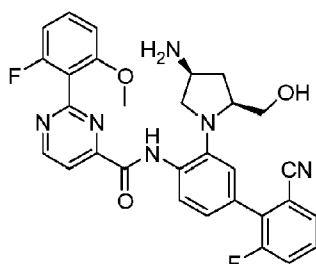
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41, utilizând acid (2-metilpiridin-3-il)boronic în loc de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{30}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 529,2; Găsită: 529,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 - 10,55 (s, 1H), 9,33 - 9,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,72 - 8,62 (dd, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 8,31 - 8,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,86 (br, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,75 - 7,64 (dd, *J* = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 4H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 4H), 2,65 - 2,57 (s, 3H), 2,43 - 2,32 (dt, *J* = 13,2, 7,9 Hz, 1H), 1,91 - 1,65 (dt, *J* = 13,3, 5,5 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 44. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



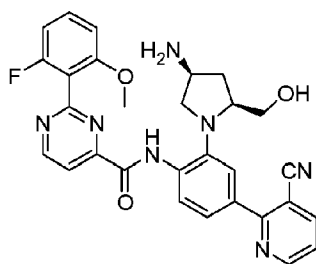
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41, utilizând acid (3-metoxipiridin-4-il)boronic în loc de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 545,2; Găsită: 545,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 - 10,59 (s, 1H), 9,30 - 9,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,55 - 8,48 (s, 1H), 8,39 - 8,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,81 (br, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,11 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (s, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 4H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,40 - 3,19 (m, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (dt, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 45. *N*-(3-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

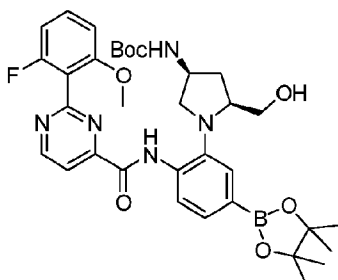


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41, utilizând 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril în loc de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{30}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 557,2; Găsită: 557,1.

Exemplul 46. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. (3S,5S)-1-(2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț-butil*

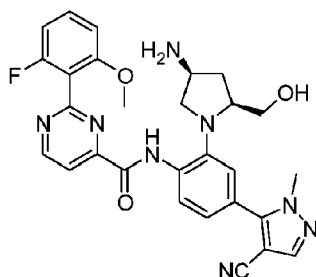


1,4-Dioxan (10 ml) a fost adăugat la un amestec de 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (412 mg, 1,6 mmol), acetat de potasiu (159 mg, 1,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complexat cu diclorometan (1:1) (66,2 mg, 0,081 mmol) și ((3S,5S)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț-butil* (500 mg, 0,811 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat sub vid, reumplut cu azot, și agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei, filtrat printr-un dop de Celite și solventul concentrat sub vid. Materialul brut a fost purificat prin Biotage Isolera pentru a da un solid galben (300 mg, 56%). LCMS calculată pentru C₃₄H₄₄BFN₅O₇ (M+H)⁺: m/z = 664,3; Găsită: 664,3.

Etapa 2. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

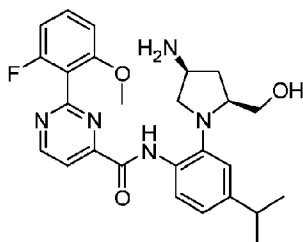
Un amestec de ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț-butil* (10 mg, 0,015 mmol), 2-bromonicotinonitril (5,52 mg, 0,030 mmol), Xphos Pd G2 (1,3 mg, 1,6 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (6,7 mg, 0,032 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 ml) și apă (0,1 ml). Amestecul de reacție a fost degazat sub vid, reumplut cu azot și apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost concentrați și s-a adăugat TFA (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană Xbridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 540,2; Găsită: 540,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 - 10,58 (s, 1H), 9,35 - 9,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,97 - 8,91 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,49 - 8,40 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 - 8,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,82 (m, 3H), 7,75 - 7,70 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (td, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 4H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,46 - 3,15 (m, 4H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H) ppm.

Exemplul 47. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

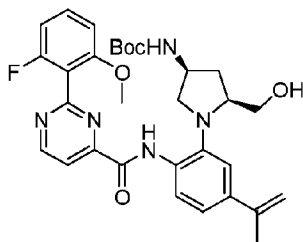


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 46, utilizând 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitril în loc de 2-bromonicotinonitril ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₈H₂₈FN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 543,2; Găsită: 543,2.

Exemplul 48. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



5 **Etapa 1.** (3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil

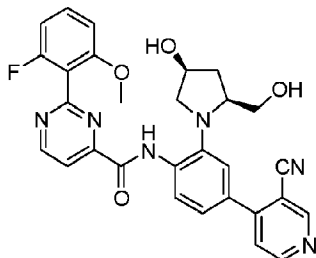


10 Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41, utilizând 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan în loc de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitril ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{31}H_{37}FN_5O_5$ (M+H)⁺: m/z = 578,3; Găsită: 578,3.

Etapa 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

15 S-a adăugat paladiu pe carbon (10 g%, 18,42 mg, 0,017 mmol) la o soluție de ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil (100 mg, 0,173 mmol) în metanol (6 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore sub o atmosferă de hidrogen. Catalizatorul a fost separat prin filtrare, solventul a fost concentrat și s-a adăugat TFA (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{26}H_{31}FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 480,2; Găsită: 480,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 - 10,37 (s, 1H), 9,33 - 9,20 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 - 7,73 (br, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,61 - 7,47 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (s, 1H), 7,14 - 7,03 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,03 - 6,94 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,33 - 3,12 (m, 4H), 2,95 - 2,81 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 1,87 - 1,67 (dt, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 1,24 - 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) ppm.

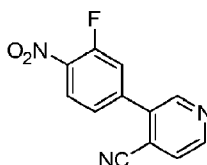
Exemplul 49. *N*-(4-(3-Cianopiridin-4-il)-2-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



30 Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41, utilizând (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ol în loc de (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 541,2; Găsită: 541,2.

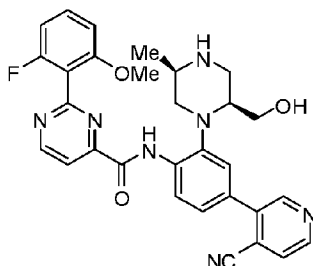
35 **Intermediar 1.** 3-(3-Fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril

78

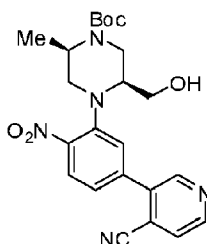


Un amestec de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril (1 g, 4,34 mmol), 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen (637 mg, 2,90 mmol), XPhos Pd G2 (228 mg, 0,29 mmol), și fosfat de potasiu, tribazic (1,23 g, 5,79 mmol) a fost combinat cu dioxan (88 mL) și apă (8,8 mL). Amestecul de reacție a fost degazat sub vid, reumplut cu azot și apoi agitat la 80°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat prin Celite și spălat cu acetat de etil, urmat de concentrare sub vid. Reziduul a fost apoi purificat prin Biotage Isolera pentru a da 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril ca solid arămiu (550 mg, randament 78%). LCMS calculată pentru $C_{12}H_7FN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 244,0; găsită 244,0.

Exemplul 50. *N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

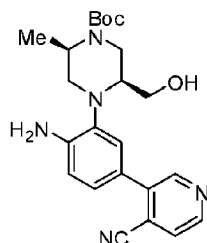


Etapa 1. 4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-terț-butil



O soluție de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril (Intermediar 1, 52,8 mg, 0,22 mmol) și 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-terț-butil (50 mg, 0,22 mmol; preparată printr-o adaptare a procedurii descrise în: Chessari, G. și colab. J. Med. Chem. 2015, 58, 6574-6588) în DMSO (724 μ L) a fost tratată cu trietilamină (45,4 μ L, 0,33 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu CH_2Cl_2 , spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{28}N_5O_5$ (M+H)⁺: m/z = 454,2; găsită 454,2.

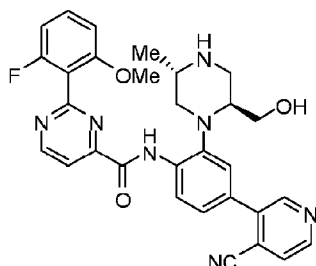
Etapa 2. 4-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-terț-butil



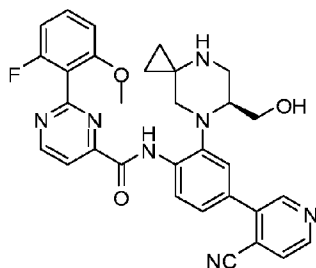
Un amestec de 4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-terț-butil (98 mg, 0,22 mmol), fier (60 mg, 1,08 mmol) și clorură de amoniu (69 mg, 1,30 mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu CH_2Cl_2 . Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe $MgSO_4$, filtrată și concentrată sub vid. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{30}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 424,2; Găsită: 424,2.

Etapa 3. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

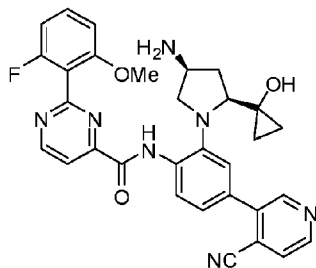
HATU (124 mg, 0,326 mmol) a fost adăugat la o soluție de 4-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-*terț*-butil (92 mg, 0,22 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (54 mg, 0,22 mmol) și DIPEA (76 μL, 0,43 mmol) în DMF (510 μL). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min și apoi tratat cu apă. Produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. El a fost apoi redizolvat în TFA și soluția a fost agitată la 60°C timp de 10 min. După răcire, solventul a fost concentrat sub vid și reziduul brut a fost dizolvat în THF (1 mL), MeOH (1 mL), și NH₄OH apos (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min într-un recipient etanșat. Amestecul a fost răcit, solventul concentrat sub vid și reziduul rezultat a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). C₃₀H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,2; găsită 554,3.

Exemplul 51. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

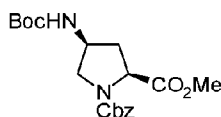
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 50, utilizând 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*S*,5*S*)-*terț*-butil în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-*terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₃₀H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,2; Găsită: 554,1.

Exemplul 52. (S)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro [2,5]octan-7-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 50, utilizând 6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxilat de (*S*)-*terț*-butil în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-*terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 566,2; Găsită: 566,2.

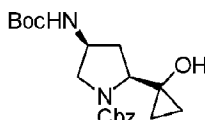
Exemplul 53. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă**Etapa 1. 4-(*terț*-butoxicarbonilamino)pirolidin-1,2-dicarboxilat de 2-metil de (2*S*,4*S*)-1-benzil**

80



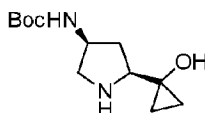
O soluție de 4-(*terț-butoxycarbonilamino*)pirolidin-2-carboxilat de (2*S*,4*S*)-metil (250 mg, 1,02 mmol) și DIPEA (536 μ L, 3,07 mmol) în CH_2Cl_2 (6,4 mL) la 0°C a fost tratată cu cloroformiat de benzil (175 μ L, 1,23 mmol) și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu NaHCO_3 saturat apos, diluat cu CH_2Cl_2 , spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 379,2$; găsită 379,1.

Etapa 2. 4-(*terț-butoxycarbonilamino*)-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-carboxilat de (2*S*,4*S*)-benzil



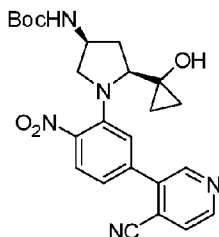
O soluție de 4-(*terț-butoxycarbonilamino*)pirolidin-1,2-dicarboxilat de 2-metil de (2*S*,4*S*)-1-benzil (100 mg, 0,26 mmol) și izopropoxid de titan (16 μ L, 0,053 mmol) în THF (755 μ L) la 0°C a fost tratată cu bromură de etilmagneziu (1M în THF, 1,06 mL, 1,06 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost apoi tratat cu NH_4Cl saturat apos și diluat cu EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu saramură, uscată pe MgSO_4 , filtrată și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 377,2$; găsită 377,1.

Etapa 3. (3*S*,5*S*)-5-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil



Un vas de reacție Parr a fost încărcat cu 4-(*terț-butoxycarbonilamino*)-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-carboxilat de (2*S*,4*S*)-benzil (99 mg, 0,26 mmol), Pd/C (10% umed, de tip Degussa, 28 mg) urmat de MeOH (10,5 mL). Amestecul de reacție a fost evacuat și reumplut de 3x cu azot gazos, urmat de un alt ciclu de evacuare și apoi presurizat cu gaz de hidrogen până la 25 psi. Vasul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat peste Celite și solventul concentrat sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 243,2$; găsită 243,3.

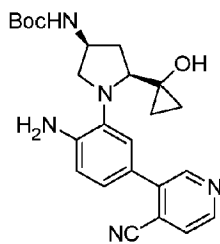
Etapa 4. (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(1-hidroxiciclopropil) pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil



O soluție de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)isonicotinonitril (Intermediar 1, 64 mg, 0,26 mmol) și (3*S*,5*S*)-5-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil (64 mg, 0,26 mmol) în DMSO (880 μ L) a fost tratată cu trietilamină (55 μ L, 0,40 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu CH_2Cl_2 , spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat și solventul concentrat sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 466,2$; găsită 466,3.

Etapa 5. (3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(1-hidroxiciclopropil) pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil

81

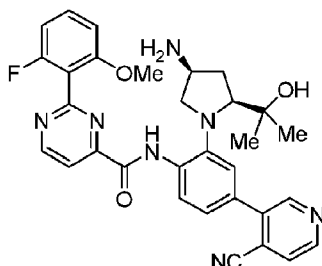


Un amestec de (3*S*,5*S*)-5-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-3-ilcarbamat de *terț-butil* (123 mg, 0,26 mmol), fier (74 mg, 1,32 mmol) și clorură de amoniu (85 mg, 1,58 mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu CH₂Cl₂. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe MgSO₄, filtrată și solvenții concentrați sub vid. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₂₄H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 436,1; Găsită: 436,2.

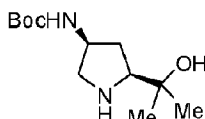
Etapa 6. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

HATU (151 mg, 0,40 mmol) a fost adăugat la o soluție de (3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-3-ilcarbamat de *terț-butil* (115 mg, 0,26 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (65 mg, 0,26 mmol) și DIPEA (92 μL, 0,53 mmol) în DMF (620 μL). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min și apoi tratat cu apă. Produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. El a fost redizolvat în TFA și soluția a fost agitată la 60°C timp de 10 min. După răcire, solventul a fost concentrat și produsul brut a fost apoi diluat cu CH₃CN și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 566,2; Găsită: 566,3.

Exemplul 54. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

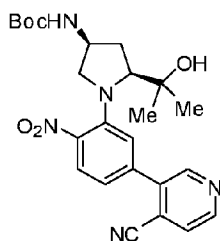


Etapa 1. (3*S*,5*S*)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-3-ilcarbamat de *terț-butil*



O soluție de 4-(*terț-butoxicarbonilamino*)pirolidin-2-carboxilat de (2*S*,4*S*)-metil (100 mg, 0,41 mmol) în THF (4,1 mL) la 0°C a fost tratată cu bromură de metilmagneziu (3M în THF, 546 μL, 1,64 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu NH₄Cl saturat apos și diluat cu EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu saramură, uscată pe MgSO₄, filtrată și concentrată sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 245,2; găsită 245,2.

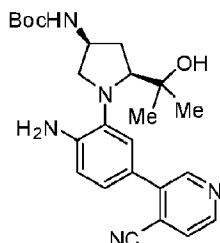
Etapa 2. (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il) pirolidin-3-ilcarbamat de *terț-butil*



O soluție de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril (Intermediar 1, 50 mg, 0,20 mmol) și (3*S*,5*S*)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-3-ilcarbamat de *terț-butil* (50 mg, 0,20 mmol) în DMSO (680

μL) a fost tratată cu trietilamină (43 μL , 0,31 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu CH_2Cl_2 , spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 468,2$; găsită 468,1.

5 **Etapa 3. (3S,5S)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il) pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil***

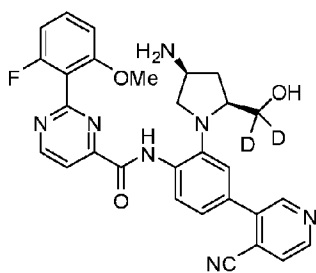


10 Un amestec de (3S,5S)-1-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* (96 mg, 0,20 mmol), fier (57 mg, 1,03 mmol) și clorură de amoniu (66 mg, 1,23 mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu CH_2Cl_2 . Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe MgSO_4 , filtrată și solvenții au fost concentrați sub vid. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru

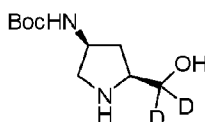
15 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 438,2$; Găsită: 438,1.
Etapa 4. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

20 HATU (117 mg, 0,31 mmol) a fost adăugat la o soluție de (3S,5S)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* (90 mg, 0,21 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (51 mg, 0,21 mmol) și DIPEA (72 μL , 0,41 mmol) în DMF (480 μL). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min și apoi tratat cu apă. Produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost dizolvat în TFA și soluția rezultantă a fost agitată la 60°C timp de 10 min. Soluția a fost răcită, concentrată și produsul brut a fost diluat cu CH_3CN și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru

25 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 568,2$; Găsită: 568,3
Exemplul 55. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil-d2)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



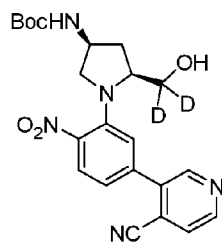
30 **Etapa 1. (3S,5S)-5-(hidroximetil-d2)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil***



35 O soluție de 4-(*terț-butoxicarbonilamino*)pirolidin-2-carboxilat de (2S,4S)-metil (100 mg, 0,41 mmol) în THF (4,1 mL) la 0°C a fost tratată cu deuterură de litiu aluminiiu (17 mg, 0,41 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră, apoi încălzit la temperatura camerei și agitat timp de încă 30 minute suplimentare. Amestecul de reacție a fost diluat cu Et_2O , apă, și 15% LiOH apos. Faza organică separată a fost uscată pe MgSO_4 , filtrată și solvenții concentrați sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{D}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 219,2$; găsită 219,1.

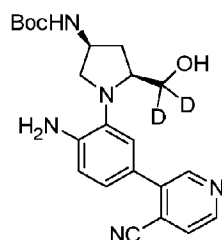
40 **Etapa 2. (3S,5S)-1-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil-d2) pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil***

83



O soluție de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril (Intermediar 1, 99 mg, 0,41 mmol) și (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil-d₂)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* (89 mg, 0,41 mmol) în DMSO (1,36 mL) a fost tratată cu trietilamină (85 μL, 0,61 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. După răcire la r.t., amestecul de reacție a fost diluat cu CH₂Cl₂, spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și solventul a fost concentrat. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru C₂₂H₂₄D₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 442,2; găsită 442,1.

Etapa 3. (3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroxibiusdeuterometil)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil*

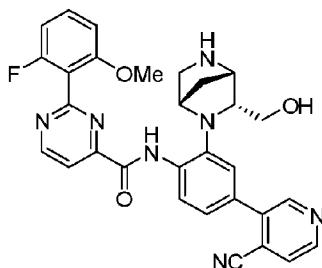


Un amestec de (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil-d₂)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* (180 mg, 2,04 mmol), fier (114 mg, 1,03 mmol) și clorură de amoniu (131 mg, 2,45 mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu CH₂Cl₂. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe MgSO₄, filtrată și solvenții concentrați. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₂₂H₂₆D₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 412,2; Găsită: 412,2.

Etapa 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil-d₂)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

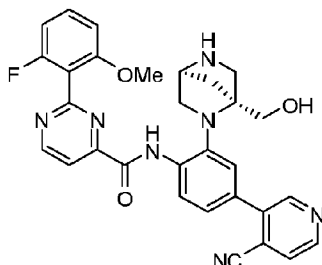
HATU (233 mg, 0,61 mmol) a fost adăugat la o soluție de (3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil-d₂)pirolidin-3-ilcarbammat de *terț-butil* (168 mg, 0,41 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (101 mg, 0,41 mmol) și DIPEA (143 μL, 0,82 mmol) în DMF (956 μL). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min și apoi tratat cu apă. Produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost apoi dizolvat în TFA și soluția a fost agitată la 60°C timp de 10 min. După răcire soluția a fost concentrată și reziduul brut a fost dizolvat în THF (1 mL), MeOH (1 mL), și NH₄OH apos (1 mL). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 30 min într-un recipient etanșat. Amestecul a fost răcit, concentrat sub vid și produsul brut a fost diluat cu CH₃CN și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₂₉H₂₅D₂FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 542,2; Găsită: 542,4. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,83 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 2,38 (dt, *J* = 13,2, 7,8 Hz, 1H), 1,84 (dt, *J* = 13,3, 5,4 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 56. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



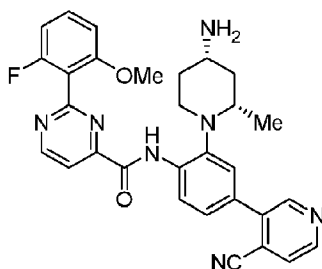
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 50, utilizând 6-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*S*,4*S*,6*R*)-*terț*-butil (preparat printr-o adaptare a procedurii descrise în: Balog, A. și colab. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 6107-6111) în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-*terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₃₀H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 552,2; Găsită: 552,2.

Exemplul 57. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-1-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

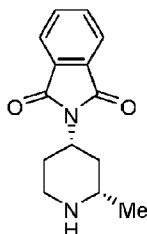


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 50, utilizând 4-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*S*,4*S*)-*terț*-butil (preparat printr-o adaptare a procedurii descrise în: Ivon, Y. și colab. Synthesis 2015, 47, 1123-1130) în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-*terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₃₀H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 552,2; Găsită: 552,3.

Exemplul 58. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-metilpiperidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



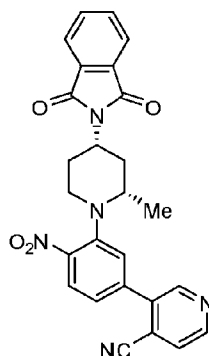
Etapa 1. 2-((2*S*,4*S*)-2-Metilpiperidin-4-il)izoindolin-1,3-dionă



O soluție de 4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilat de (2*S*,4*R*)-*terț*-butil (75 mg, 0,35 mmol), ftalimidă (62 mg, 0,43 mmol), și trifenilfosfină (111 mg, 0,43 mmol) în THF (1,7 mL) a fost tratat cu DIAD (83 μL, 0,43 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și EtOAc, spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și solventul a fost concentrat. Produsul brut a fost apoi tratat cu HCl (4M în dioxan, 1mL) și agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Solventul a fost concentrat sub vid și produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru C₁₄H₁₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 245,1; găsită 245,1.

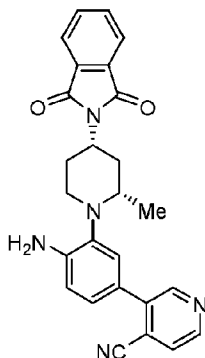
Etapa 2. 3-(3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-Dioxoizoindolin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)-4-nitrofenil)izonicotinonitril

85



O soluție de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril (Intermediar 1, 85 mg, 0,35 mmol) și 2-((2*S*,4*S*)-2-metilpiperidin-4-il)izoindolin-1,3-dionă (85 mg, 0,35 mmol) în DMSO (1,2 mL) a fost tratată cu trietilamină (73 μ L, 0,52 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu CH₂Cl₂, spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și solventul concentrat sub vid. Produsul brut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru C₂₆H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 468,2; găsită 468,1.

Etapa 3. 3-(4-Amino-3-((2*S*, 4*S*)-4-(1, 3-dioxoizoindolin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)fenil)izonicotinonitril

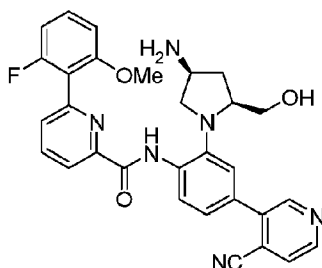


Un amestec de 3-(3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)-4-nitrofenil)izonicotinonitril (163 mg, 0,35 mmol), fier (97 mg, 1,70 mmol) și clorură de amoniu (112 mg, 2,10 mmol) în THF (2 mL), apă (2 mL) și metanol (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu CH₂Cl₂. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe MgSO₄, filtrată și solvenții au fost concentrați. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₂₆H₂₄N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 438,2; Găsită: 438,1.

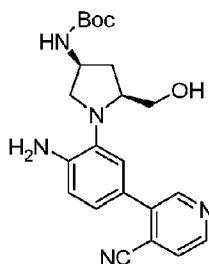
Etapa 4. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-metilpiperidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

HATU (99 mg, 0,26 mmol) a fost adăugat la o soluție de 3-(4-amino-3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)-2-metilpiperidin-1-il)fenil)izonicotinonitril (76 mg, 0,17 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (43 mg, 0,17 mmol) și DIPEA (61 μ L, 0,35 mmol) în DMF (400 μ L). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min și apoi tratat cu apă. Produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost apoi dizolvat în EtOH (2 mL) și tratat cu hidrat de hidrazină (50-60% apos, 1 mL). Soluția a fost agitată la 60°C timp de 16 ore, răcită și concentrată. Reziduul a fost apoi diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₃₀H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 538,2; Găsită: 538,4.

Exemplul 59. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă

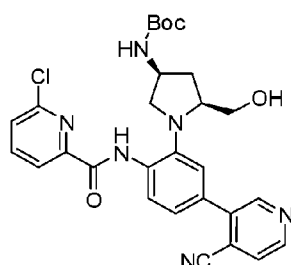


Etapa 1. (3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamat de terț-butil



Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 50, Etapa 2, utilizând (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de terț-butil în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-terț-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₂H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 410,2; Găsită: 410,1.

Etapa 2. (3*S*,5*S*)-1-(2-(6-cloropicolinamido)-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de terț-butil

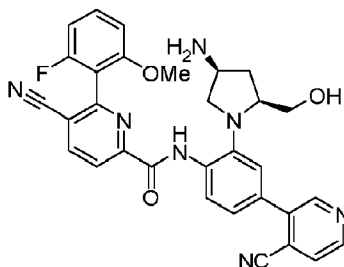


HATU (320 mg, 0,843 mmol) a fost adăugat la o soluție de ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil (230 mg, 0,562 mmol), acid 6-cloropicolinic (88 mg, 0,562 mmol) și DIPEA (0,196 ml, 1,123 mmol) în DMF (1 ml). După agitare la temperatura camerei timp de 30 min, s-a adăugat apă (3 mL). Produsul dorit a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat peste noapte. LCMS calculată pentru C₂₈H₃₀ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 549,2; Găsită: 549,2.

Etapa 3. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă

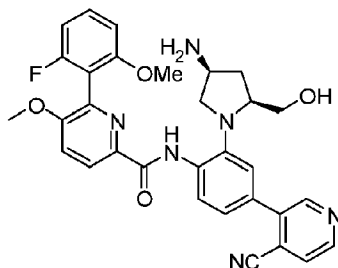
Un amestec de (3*S*,5*S*)-2-(2-(6-cloropicolinamido)-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de terț-butil (20 mg, 0,036 mmol), acid (2-fluoro-6-metoxifenil)boronic (6,20 mg, 0,036 mmol), fosfat de potasiu, tribazic (15,49 mg, 0,073 mmol), XPhos Pd G2 (3,03 mg, 3,65 μmol) în *p*-dioxan (1 mL) și apă (0,2 mL) a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub vid și dizolvat în DCM (1 mL) și TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Solventul a fost concentrat sub vid și reziduul diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₃₀H₂₈FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 539,2; Găsită: 539,1.

Exemplul 60. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-ciano-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă



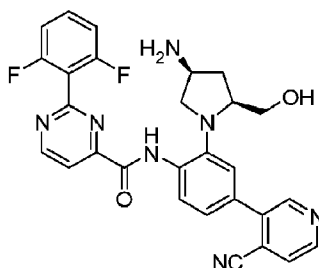
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 59, utilizând acid 6-cloro-5-cianopicolinic în loc de acid 6-cloropicolinic ca materie primă. LCMS calculată pentru C₃₁H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 564,2; Găsită: 564,2.

Exemplul 61. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxipicolinamidă

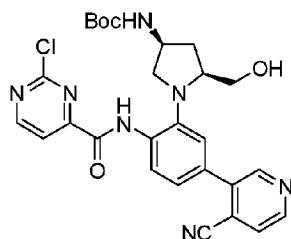


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 59, utilizând acid 6-cloro-5-metoxipicolinic în loc de acid 6-cloropicolinic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{31}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 569,2; Găsită: 569,2.

Exemplul 62. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. (3*S*,5*S*)-1-(2-(2-cloropirimidin-4-carboxamido)-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil

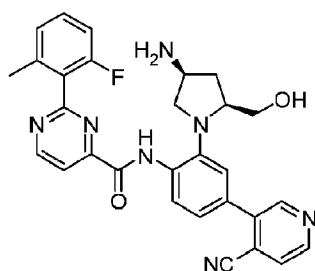


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 59, Etapa 2, utilizând acid 2-cloropirimidin-4-carboxilic în loc de acid 6-cloropicolinic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{27}H_{29}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 550,2; Găsită: 550,1.

Etapa 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă

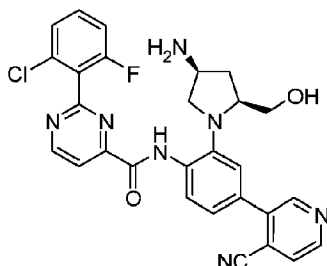
Un amestec de (3*S*,5*S*)-1-(2-(2-cloropirimidin-4-carboxamido)-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil (20 mg, 0,036 mmol), acid (2,6-difluorofenil)boronic (5,75 mg, 0,036 mmol), fosfat de potasiu, tribazic (15,46 mg, 0,073 mmol), XPhos Pd G2 (3,02 mg, 3,64 μmol) în *p*-dioxan (1 mL) și apă (0,2 mL) a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub vid și dizolvat în DCM (1 mL) și TFA (1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min și apoi solventul a fost concentrat. Reziduul a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{28}H_{24}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 528,2; Găsită: 528,4.

Exemplul 63. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă



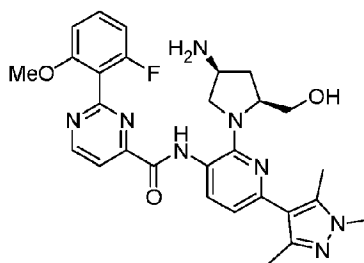
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 62, utilizând acid (2-fluoro-6-metilfenil)boronic în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 524,2; Găsită: 524,1.

Exemplul 64. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă

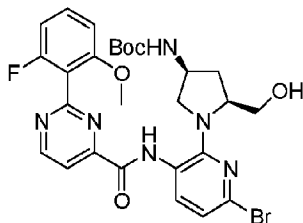


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 62, utilizând acid (2-cloro-6-fluorofenil)boronic în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{24}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 544,2; Găsită: 544,2.

Exemplul 65. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. (3*S*,5*S*)-1-(6-bromo-3-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ilcarbamate de *terț*-butil

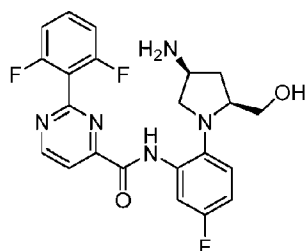


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41 și 1, utilizând 6-bromo-2-cloro-3-nitropiridină în loc de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{27}H_{31}BrFN_6O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 617,2; Găsită: 617,2.

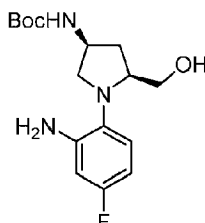
Etapa 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

Un amestec de ((3*S*,5*S*)-1-(6-bromo-3-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)piridin-2-il)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil (35 mg, 0,057 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,020 g, 0,085 mmol), Xphos Pd G2 (13 mg, 16 μmol) și fosfat de potasiu, tribazic (67 mg, 0,32 mmol) a fost combinat cu 1,4-dioxan (1 ml) și apă (0,1 ml). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, și apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solvenții au fost concentrați sub vid, și s-a adăugat TFA (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min, apoi diluat cu CH_3CN și apă, și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{28}H_{32}FN_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 547,3; Găsită: 547,3.

Exemplul 66. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. ((3S,5S)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de terț-butil

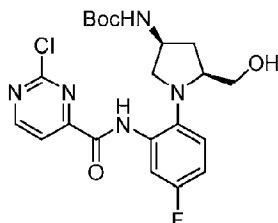


5 O soluție de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen (250 mg, 1,57 mmol) și ((3S,5S)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de terț-butil (340 mg, 1,57 mmol) în DMSO (5 ml) a fost tratată cu bază Hunig (274 μ l, 1,57 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și produsul a fost extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și clorură de sodiu apoasă saturată, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost dizolvat

10 într-un amestec 1:1:1 de THF/apă/MeOH (9 mL) și tratat cu fier (351 mg, 6,29 mmol) și clorură de amoniu (504 mg, 9,43 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 1 oră, apoi diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost spălat cu apă și clorură de sodiu apoasă saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Produsul brut a fost purificat prin Biotage Isolera™ (30-100% acetat de etil în hexani) pentru a furniza produsul dorit ca solid galben (226 mg, 46%). LCMS

15 calculată pentru $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 326,2; Găsită: 326,2.

Etapa 2. ((3S,5S)-1-(2-(2-cloropirimidin-4-carboxamido)-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de terț-butil



20 O soluție de acid 2-cloropirimidin-4-carboxilic (87 mg, 0,550 mmol), HATU (230 mg, 0,605 mmol) și ((3S,5S)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de terț-butil (179 mg, 0,550 mmol) în DMF (1834 μ l) a fost tratată cu bază Hunig (192 μ l, 1,100 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute, apoi tratat cu apă și produsul a fost extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a

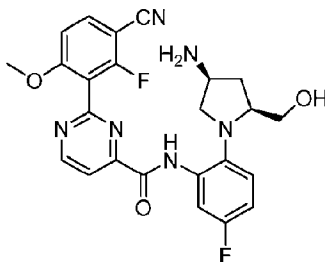
25 fost purificat prin Biotage Isolera™ (25-100% acetat de etil în hexan) pentru a furniza produsul dorit (107 mg, 42%). LCMS calculată pentru $C_{21}H_{26}ClFN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 466,2; Găsită: 466,2.

Etapa 3. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă

30 La un amestec de acid (2,6-difluorofenil)boronic (15 mg, 0,097 mmol), XPhos Pd G2 (5,07 mg, 6,44 μ mol), fosfat de potasiu (27,5 mg, 0,129 mmol) și ((3S,5S)-1-(2-(2-cloropirimidin-4-carboxamido)-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de terț-butil (30 mg, 0,064 mmol) s-au adăugat 1,4-dioxan (530 μ l) și apă (100 μ l) și flaconul a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 90°C peste noapte. Reacția a fost diluată cu DCM/apă și fazele separate. Faza organică a fost concentrată și reziduul a fost dizolvat în TFA (1 mL) și lăsat să stea la r.t. timp de 30 minute, apoi diluat cu MeOH și purificat cu

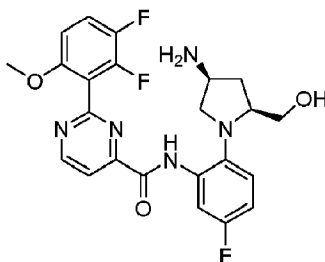
35 prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 444,2; Găsită: 444,2.

Exemplul 67. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



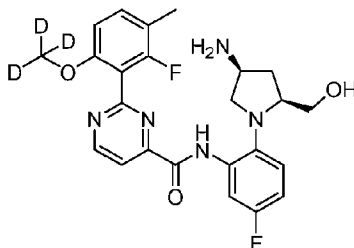
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 66, etapa 3, utilizând 2-fluoro-4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitril în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{23}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 481,2$; Găsită: 481,2.

- 5 **Exemplul 68.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



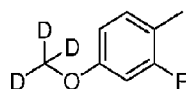
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 66, etapa 3, utilizând acid (2,3-difluoro-6-metoxifenil)boronic în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{23}F_3N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 474,2$; Găsită: 474,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,60 (q, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 5,8$ Hz, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,56 (dd, $J = 8,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,77 (dt, $J = 13,6, 4,1$ Hz, 1H) ppm.

- 15 **Exemplul 69.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă



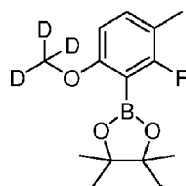
Etapa 1. 2-Fluoro-4-(metoxi-*d*₃)-1-metilbenzen

20



O soluție de 3-fluoro-4-metilfenol (1,0 g, 7,93 mmol) în DMF (26,4 ml) a fost tratată cu carbonat de potasiu (1,644 g, 11,89 mmol) și iodometan-*d*₃ (0,592 ml, 9,51 mmol) și amestecul de reacție încălzit la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și extras cu dietil eter. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_8H_7D_3FO$ ($M+H$)⁺: $m/z = 144,2$; Găsită: 144,2.

Etapa 2. 2-(2-Fluoro-6-(metoxi-*d*₃)-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

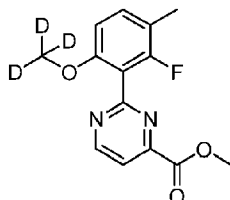


30

O soluție de 2-fluoro-4-(metoxi-*d*₃)-1-metilbenzen (1,0 g, 6,98 mmol) și HMPA (1,823 ml, 10,48 mmol) în THF (34,9 ml) la -78°C a fost tratată cu *n*-BuLi (2,5 M în hexani, 3,35 ml, 8,38 mmol) în

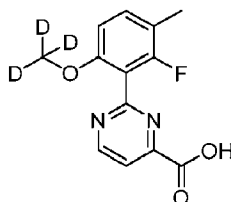
picătură și amestecul de reacție agitat la această temperatură timp de 1 oră. S-a adăugat apoi 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2,166 ml, 10,48 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 10 minute, și apoi încălzit la r.t. prin îndepărtarea băii de răcire. Reacția a fost tratată cu 1N HCl apos și extrasă cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 3. Acid 2-(2-fluoro-6-(metoxi-d₃)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxilic de metil



O soluție de 2-(2-fluoro-6-(metoxi-d₃)-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1,56 g, 5,79 mmol) și bază Hunig (1 ml, 5,79 mmol) în apă (1333 μl) și 1,4-dioxan (12 mL) a fost tratată cu 2-cloropirimidin-4-carboxilat de metil (500 mg, 2,90 mmol) și ((*t*-Bu)₃P)₂Pd (74,0 mg, 0,145 mmol). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, și agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu DCM și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost concentrat și reziduul purificat prin Biotage Isolera™ (0-100% acetat de etil în hexani) pentru a furniza intermediarul dorit. LCMS calculată pentru C₁₄H₁₁D₃FN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 280,2; Găsită: 280,2.

Etapa 4. Acid 2-(2-fluoro-6-(metoxi-d₃)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxilic

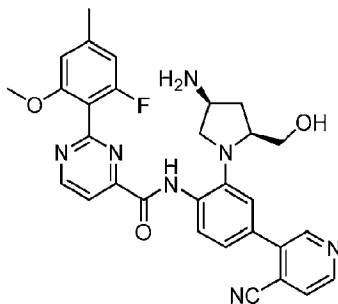


Produsul din etapa anterioară a fost dizolvat într-un amestec 1:1 de THF/apă (4 mL). S-a adăugat hidroxid de litiu (238 mg, 5,79 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 1 oră, apoi acidulat la pH 1 cu 1N HCl și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₃H₉D₃FN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 266,2; Găsită: 266,2.

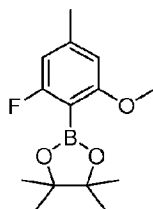
Etapa 5. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-d₃)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă

O soluție de acid 2-(2-fluoro-6-(metoxi-d₃)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxilic (12,27 mg, 0,046 mmol), HATU (21,03 mg, 0,055 mmol) și ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț*-butil (Exemplul 66, etapa 2; 15 mg, 0,046 mmol) în DMF (461 μl) a fost tratat cu bază Hunig (16,10 μl, 0,092 mmol) și amestecul de reacție agitat la r.t. timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost dizolvat în TFA (1 mL), menținut la r.t. timp de 30 minute, apoi diluat cu MeOH și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₂₄H₂₃D₃F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 473,2; Găsită: 473,2.

Exemplul 70. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă

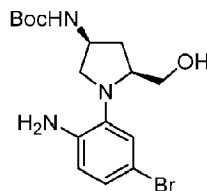


Etapa 1. 2-(2-Fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan



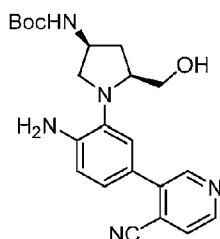
Acest compus a fost preparat într-o manieră analogă cu Exemplul 69, etapa 1-2 utilizând 3-fluoro-5-metil fenol în loc de 3-fluoro-4-metilfenol.

Etapa 2. ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-bromofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de *terț*-butil



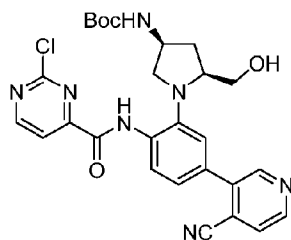
O soluție de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen (1,0 g, 4,55 mmol) și ((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț*-butil (0,983 g, 4,55 mmol) în DMF (15,15 ml) a fost tratată cu bază Hunig (1,588 ml, 9,09 mmol) și amestecul de reacție încălzit la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în apă/acetat de etil, fazele separate și faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Reziduul a fost dizolvat într-un amestec 1:1:1 de THF/MeOH/apă (15 mL) și tratat cu fier (1,015 g, 18,18 mmol) și clorură de amoniu (1,46 g, 27,3 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C peste noapte, apoi diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Produsul brut (1,61 g, 92%) a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₅BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 386,0/388,0; Găsită: 386,0/388,0.

Etapa 3. ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il)carbammat de *terț*-butil



La un amestec de ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-bromofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț*-butil (200 mg, 0,518 mmol), XPhos Pd G2 (20,37 mg, 0,026 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril (155 mg, 0,673 mmol) și fosfat de potasiu (220 mg, 1,035 mmol) s-a adăugat 1,4-dioxan (1438 μl) și apă (288 μl) și flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 90°C timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin Biotage Isolera™ (30-100% acetat de etil în hexani apoi 5-20% metanol în acetat de etil) pentru a furniza produsul dorit ca solid maro (175 mg, 83%). LCMS calculată pentru C₂₂H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 410,2; Găsită: 410,2.

Etapa 4. ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-cloropirimidin-4-carboxamido)-5-(4-cianopiridin-3-il) fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț*-butil



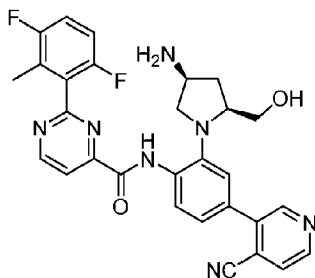
O soluție de acid 2-cloropirimidin-4-carboxilic (119 mg, 0,751 mmol), HATU (314 mg, 0,826 mmol) și ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de *terț*-butil (307 mg, 0,751 mmol) în DMF (3800 μl) a fost tratat cu bază Hunig (262 μl, 1,502 mmol) și lăsată să se agite la r.t. timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și extras cu acetat de etil.

Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost purificat prin Biotage Isolera™ (40-100% acetat de etil în hexani) pentru a furniza produsul dorit ca un solid oranj (310 mg, 75%). LCMS calculată pentru $C_{27}H_{29}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 550,2; Găsită: 550,2.

Etapa 5. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă

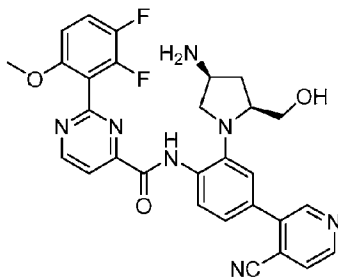
La un amestec de ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-cloropirimidin-4-carboxamido)-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (15 mg, 0,027 mmol), 2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10,89 mg, 0,041 mmol), XPhos Pd G2 (2,145 mg, 2,73 μmol) și fosfat de potasiu (12 mg, 0,055 mmol) s-au adăugat apă (54,5 μl) și 1,4-dioxan (218 μl) și flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 90°C peste noapte. Amestecul a fost partiționat între DCM/apă și faza organică concentrată. Reziduul a fost lăsat să stea în TFA (1 mL) timp de 30 min, la r.t., apoi diluat cu MeOH și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{30}H_{29}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 573,2; Găsită: 573,2.

Exemplul 71. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă



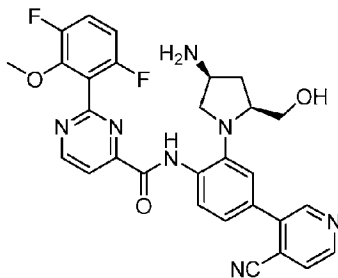
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 70, etapa 5, utilizând acid (3,6-difluoro-2-metilfenil)boronic în loc de 2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 542,2; Găsită: 542,2.

Exemplul 72. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



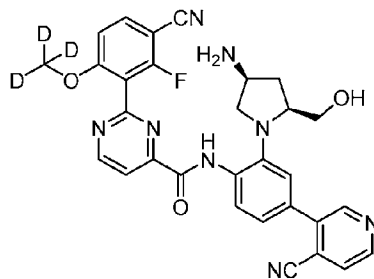
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 70, etapa 5, utilizând acid (2,3-difluoro-6-metoxifenil)boronic în loc de 2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 558,2; Găsită: 558,2.

Exemplul 73. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

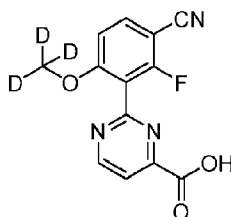


Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 70, etapa 5, utilizând acid (3,6-difluoro-2-metoxifenil)boronic în loc de 2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 558,2; Găsită: 558,2.

Exemplul 74. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. Acid 2-(3-ciano-2-fluoro-6-(metoxi-d₃)fenil)pirimidin-4-carboxilic

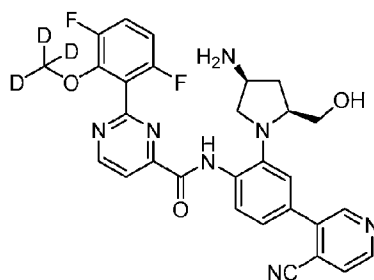


Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 69, etapele 1-4, începând cu 3-fluoro-4-cianofenol în loc de 3-fluoro-4-metilfenol. LCMS calculată pentru C₁₃H₆D₃FN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 277,2; Găsită: 277,2.

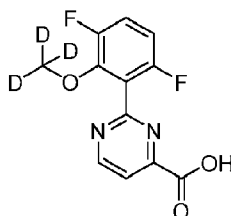
Etapa 2. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-(metoxi-d₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă

O soluție de acid 2-(3-ciano-2-fluoro-6-(metoxi-d₃)fenil)pirimidin-4-carboxilic (9,72 mg, 0,037 mmol), HATU (16,71 mg, 0,044 mmol) și ((3S,5S)-1-(2-amino-5-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *tert*-butil (Exemplul 70, Etapa 4, 15 mg, 0,037 mmol) în DMF (366 μl) a fost tratată cu bază Hunig (12,80 μl, 0,073 mmol) și amestecul de reacție lăsat să se agite la r.t. timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost dizolvat în TFA (1 mL) și lăsat să stea la r.t. timp de 30 minute, apoi diluat cu MeOH și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₃₀H₂₃D₃FN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 568,2; Găsită: 568,2.

Exemplul 75. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-(metoxi-d₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. Acid 2-(3,6-difluoro-2-(metoxi-d₃)fenil)pirimidin-4-carboxilic

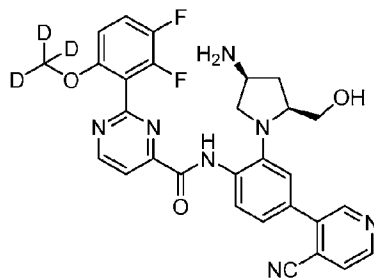


Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 69, etapele 1-4, începând cu 2,5-difluorofenol în loc de 3-fluoro-4-metilfenol. LCMS calculată pentru C₁₂H₆D₃F₂N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 270,2; Găsită: 270,2.

Etapa 2. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-(metoxi-d₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă

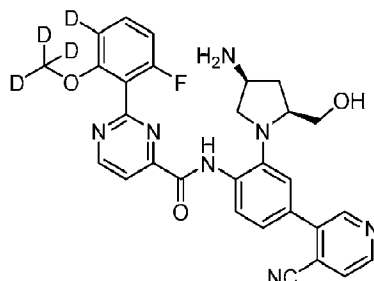
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 74, etapa 2, utilizând acid 2-(3,6-difluoro-2-(metoxi- d_3)fenil)pirimidin-4-carboxilic ca partener de cuplare. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 561,2; Găsită: 561,2.

Exemplul 76. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,3-difluoro-6-(metoxi- d_3)fenil)pirimidin-4-carboxamidă

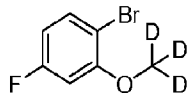


Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 75, etapele 1-2 utilizând 4,5-difluorofenol ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 561,2; Găsită: 561,2.

Exemplul 77. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi- d_3)fenil-5- d)pirimidin-4-carboxamidă

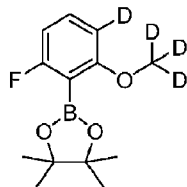


Etapa 1. 1-Bromo-4-fluoro-2-(metoxi- d_3)benzen



O soluție de 2-bromo-5-fluorofenol (1,0 g, 5,24 mmol) în DMF (17,45 ml) a fost tratată cu carbonat de potasiu (1,085 g, 7,85 mmol) și iodometan- d_3 (0,414 ml, 6,28 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C peste noapte, apoi tratat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_7H_4D_3BrFO$ (M+H)⁺: m/z = 208,0/210,0; Găsită: 208,0/210,0.

Etapa 2. 2-(2-Fluoro-6-(metoxi- d_3)fenil-5- d)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan



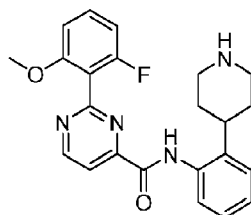
Magneziul (92 mg, 3,78 mmol) în THF (2 mL) a fost tratat cu iod (23,97 mg, 0,094 mmol) urmat de o soluție de 1-bromo-4-fluoro-2-(metoxi- d_3)benzen (393 mg, 1,889 mmol) în THF (8 mL) în picătură. Amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 1 oră, apoi amestecul de reacție a fost răcit la r.t. și tratat prin adăugare de metanol- d_4 (382 μ l, 9,45 mmol). După agitare la r.t. timp de 15 minute, amestecul a fost tratat în continuare cu 1N HCl pentru a distruge magneziul rămas. Amestecul a fost apoi extras cu dietil eter. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. La intermediar brut s-a adăugat THF (10 mL) și amestecul a fost răcit la -78°C. S-a adăugat *n*-BuLi (1,6M în hexani, 907 μ l, 2,267 mmol) în picătură și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. S-a adăugat 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (586 μ l, 2,83 mmol). Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 10 minute, apoi încălzit la r.t. După 1 oră, reacția a fost tratată cu clorură de amoniu

apoasă saturată și extrasă cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

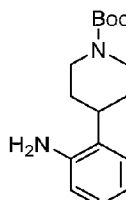
Etapa 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil-5-*d*)pirimidin-4-carboxamidă

Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 70, etapa 5, utilizând pinacol boronatul preparat în Etapa 2 în loc de 2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₃D₄FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 544,2; Găsită: 544,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 3H), 3,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,39 (dt, *J* = 15,7, 8,0 Hz, 1H), 1,86 (dt, *J* = 11,2, 5,4 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 78. 2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-*N*-(2-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. 4-(2-aminofenil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

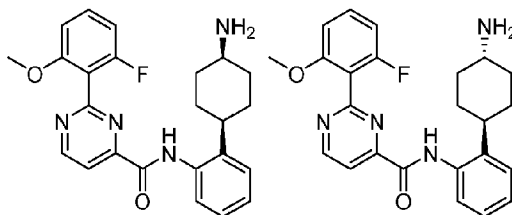


La un amestec de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilat de *terț*-butil (230 mg, 0,743 mmol), 1-bromo-2-nitrobenzen (100 mg, 0,495 mmol), XPhos Pd G2 (38,9 mg, 0,050 mmol) și fosfat de potasiu, tribazic (210 mg, 0,990 mmol) s-au adăugat 1,4-dioxan (1320 μl) și apă (330 μl) și amestecul de reacție evacuat, reumplut cu nitrogen, apoi încălzit la 90°C timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu DCM și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost concentrat și reziduul purificat prin Biotage Isolera™ (0-70% acetat de etil în hexani). La produsul purificat s-a adăugat MeOH (4 mL) urmat de hidroxid de paladiu pe carbon (20% g/g, 69,5 mg, 0,099 mmol). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu gaz de hidrogen dintr-un balon, apoi încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul a fost apoi filtrat printr-un dop de Celite și filtratul a fost concentrat. Produsul brut (130 mg, 95%) a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₆H₂₅N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 277,2; Găsită: 277,2.

Etapa 2. 2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-*N*-(2-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-4-carboxamidă

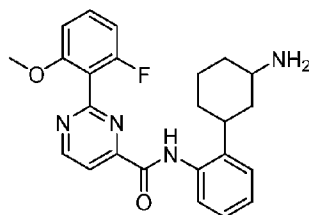
O soluție de acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (93 mg, 0,376 mmol), HATU (215 mg, 0,564 mmol) și 4-(2-aminofenil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (130 mg, 0,470 mmol) în DMF (2352 μl) a fost tratată cu baza Hunig (164 μl, 0,941 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Reziduul a fost dizolvat în TFA (1 mL) și lăsat să stea timp de 30 minute, apoi diluat cu metanol și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₂₃H₂₄FN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 407,2; Găsită: 407,2.

Exemplul 79. *N*-(2-(*cis*)-4-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă și *N*-(2-(*trans*)-4-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Acești compuși au fost preparați într-o manieră analogă cu Exemplul 78, etapele 1-2 începând cu (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamatul de *terț-butil*. Purificarea prin prep-LCMS a furnizat izomerii *cis* și *trans*. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 421,2; Găsită: 421,2.

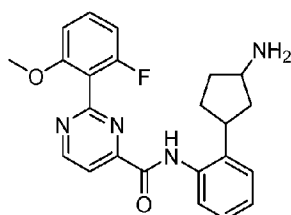
5 **Exemplul 80. *N*-(2-(3-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă**



Acest compus a fost preparat într-o manieră analogă cu Exemplul 78, etapele 1-2 începând cu (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamatul de *terț-butil*. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 421,2; Găsită: 421,2.

10

Exemplul 81. *N*-(2-(3-aminociclopentil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

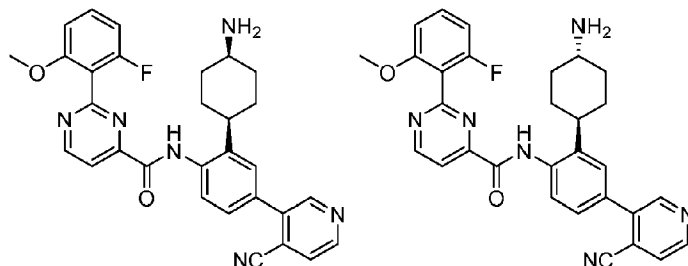


Acest compus a fost preparat într-o manieră analogă cu Exemplul 78, etapele 1-2 începând cu (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamatul de *terț-butil*. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 407,2; Găsită: 407,2.

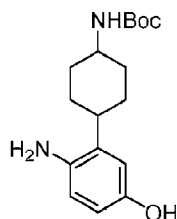
15

Exemplul 82. *N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă și *N*-(2-((*trans*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

20



Etapa 1. (4-(2-amino-5-hidroxi)fenil)ciclohexil)carbamatul de *terț-butil*



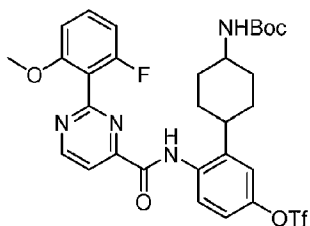
La un amestec de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamatul de *terț-butil* (308 mg, 0,947 mmol), 4-cloro-2-iodoanilină (200 mg, 0,789 mmol), DPPF-PdCl₂ (64,4 mg, 0,079 mmol) și carbonat de potasiu (218 mg, 1,578 mmol) s-au adăugat 1,4-dioxan (3156 μ l) și apă (789 μ l). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 90°C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu DCM și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost concentrat și reziduul purificat prin Biotage Isolera™ (0-100% acetat de etil în hexani). Materialul brut a fost dizolvat în EtOH (4 mL) și s-a adăugat hidroxid de paladiu pe carbon (20% g/g, 111 mg, 0,158 mmol). Flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu gaz de hidrogen dintr-un balon, apoi agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost concentrat și produsul brut utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{17}H_{27}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 307,2; Găsită: 307,2.

25

30

35

Etapa 2. Trifluorometansulfonat de 3-(4-((*terț*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-4-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil

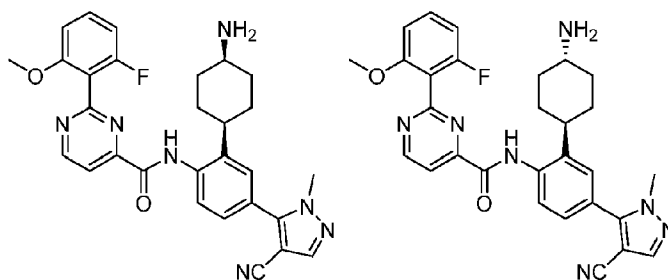


O soluție de acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (64,0 mg, 0,258 mmol), HATU (118 mg, 0,309 mmol) și (4-(2-amino-5-hidroxifenil) ciclohexil)carbamate de *terț*-butil (79 mg, 0,258 mmol) în DMF (1289 μ l) a fost tratată cu bază Hunig (90 μ l, 0,516 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost purificat prin Biotage Isolera™ (20-100% acetat de etil în hexani). Intermediarul a fost dizolvat în DCM (3 mL) și s-a adăugat trietilamină (71,9 μ l, 0,516 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat *N*-feniltrifluorometansulfonimidă (92 mg, 0,258 mmol) în DCM (0,5 mL) în picătură. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la r.t. și agitat timp de 2 ore, și apoi tratat cu bicarbonat de sodiu saturat. Fazele au fost separate și faza organică uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Produsul brut a fost purificat prin Biotage Isolera™ (20-100% acetat de etil în hexani) pentru a furniza produsul dorit ca solid alb (68 mg, 40%). LCMS calculată pentru C₃₀H₃₃F₄N₄O₇S (M+H)⁺: m/z = 669,2; Găsită: 669,2.

Etapa 3. *N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă și *N*-(2-((*trans*)-4-aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

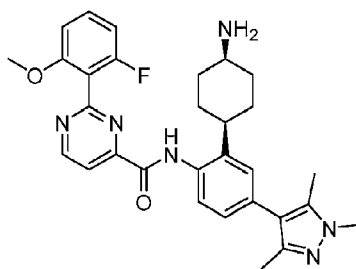
La o soluție de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izonicotinonitril (35,1 mg, 0,153 mmol), DPPF-PdCh (8,30 mg, 10,17 μ mol), carbonat de cesiu (66,3 mg, 0,203 mmol) și trifluorometansulfonat de 3-(4-((*terț*-butoxicarbonil)amino) ciclohexil)-4-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil (68 mg, 0,102 mmol) s-au adăugat 1,4-dioxan (915 μ l) și apă (102 μ l) și flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul a fost apoi diluat cu apă și DCM și fazele separate. Faza organică a fost concentrată. Reziduul a fost lăsat să stea în TFA (1 mL) timp de 30 minute la r.t., apoi diluat cu MeOH și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). Cei doi izomeri au fost separați cu succes prin prep-LCMS. LCMS calculată pentru C₃₀H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 523,2; Găsită: 523,2.

Exemplul 83. *N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă și *N*-(2-((*trans*)-4-aminociclohexil)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



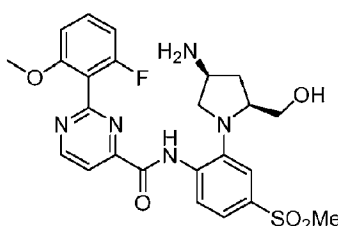
Acest compus a fost preparat într-o manieră analogă cu Exemplul 82, etapa 2 utilizând 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitril ca partener de cuplare. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₉FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 526,2; Găsită: 526,2.

Exemplul 84. *N*-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

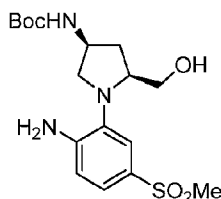


Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 82, etapa 2 utilizând 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol ca partener de cuplare. LCMS calculată pentru $C_{30}H_{34}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 529,2; Găsită: 529,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,54 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,64 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,56 (q, J = 12,5 Hz, 2H), 1,30 (q, J = 12,0, 11,4 Hz, 2H) ppm.

Exemplul 85. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(metilsulfonyl)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de terț-butil

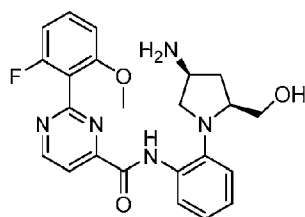


Un amestec de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)-1-nitrobenzen (100 mg, 0,456 mmol) și ((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de terț-butil (118 mg, 0,547 mmol) în DMSO (1521 μ l) a fost tratat cu bază Hunig (159 μ l, 0,912 mmol) și amestecul de reacție agitat la 90°C timp de 1 oră, apoi tratat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Reziduul a fost dizolvat într-un amestec 1:1:1 de THF/apă/MeOH (3 mL) și tratat cu fier (102 mg, 1,825 mmol) și clorură de amoniu (146 mg, 2,74 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 1 oră, apoi diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un dop de Celite. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Solidul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{17}H_{28}N_3O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 386,2; Găsită: 386,2.

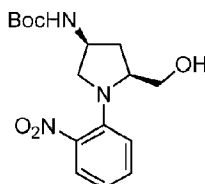
Etapa 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

O soluție de ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-(metilsulfonyl)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbammat de terț-butil (55 mg, 0,143 mmol) în DMF (476 μ l) a fost tratată cu acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (31,9 mg, 0,128 mmol), HATU (65,1 mg, 0,171 mmol), și bază Hunig (49,8 μ l, 0,285 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute, apoi tratat cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică a fost spălată cu apă și saramură, uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. La reziduul brut s-a adăugat 4N HCl în dioxan și MeOH (2 mL, 1:1) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 1 oră, apoi diluat cu MeOH și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{24}H_{27}FN_5O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 516,2; Găsită: 516,2.

Exemplul 86. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

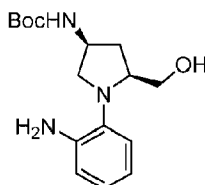


Etapa 1. ((3S,5S)-5-(hidroximetil)-1-(2-nitrofenil)pirolidin-3-il)carbamat de terț-butil



O soluție de 1-fluoro-2-nitrobenzen (30 μ l, 0,283 mmol) și ((3S,5S)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de *terț-butil* (61,3 mg, 0,283 mmol) în DMSO (1,5 ml) a fost tratată cu trietilamină (59,3 μ l, 0,425 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore. După răcire la r.t., amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu și solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{12}H_{16}N_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: m/z = 282,1; găsită 282,2.

Etapa 2. ((3S,5S)-1-(2-aminofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de terț-butil

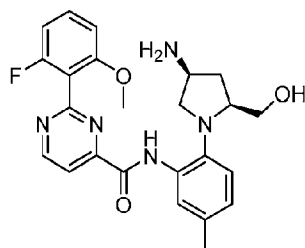


Un amestec de ((3S,5S)-5-(hidroximetil)-1-(2-nitrofenil)pirolidin-3-il)carbamat de *terț-butil* (70 mg, 0,207 mmol), fier (57,9 mg, 1,037 mmol) și clorură de amoniu (67 mg, 1,25 mmol) în THF (2 ml), apă (2 ml) și metanol (2 ml) a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. După răcire la r.t., el a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu DCM. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{16}H_{26}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 308,2; Găsită: 308,2.

Etapa 3. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

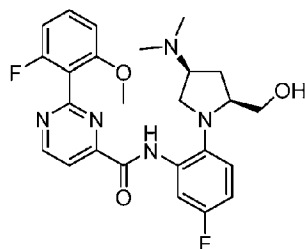
HATU (74,2 mg, 0,195 mmol) a fost adăugat la o soluție de ((3S,5S)-1-(2-aminofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamat de *terț-butil* (40 mg, 0,130 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (produsul din exemplul 1, etapa 1, 32,3 mg, 0,130 mmol) și DIPEA (45,5 μ l, 0,260 mmol) în DMF (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 30 minute, apoi s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost dizolvat în TFA și soluția rezultantă a fost agitată la r.t. timp de 10 minute. El a fost apoi diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{23}H_{25}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 438,2; Găsită: 438,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,61 - 10,48 (s, 1H), 9,34 - 9,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,80 (br, 2H), 7,60 - 7,49 (td, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (dd, J = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (s, 3H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 3,37 - 3,16 (m, 4H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (dt, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 87. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-metilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



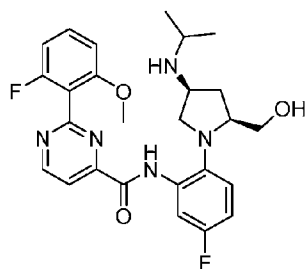
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 6, utilizând 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenzen în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{24}H_{27}FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Găsită: 452,2.

Exemplul 88. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



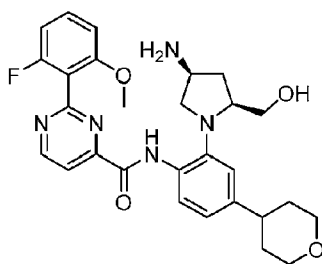
S-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (9 mg, 0,044 mmol) la o soluție de formaldehidă (1,4 mg, 0,044 mmol), acid acetic (2,51 μ l, 0,044 mmol) și *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (Exemplul 6, 10 mg, 0,022 mmol) în DCM (1 ml). După agitare la r.t. timp de 1 oră, solventul a fost evaporat, amestecul de reacție a fost diluat cu CH_3CN și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). LCMS calculată pentru $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 484,2; Găsită: 484,2.

Exemplul 89. *N*-(5-Fluoro-2-((2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-4-(izopropilamino)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



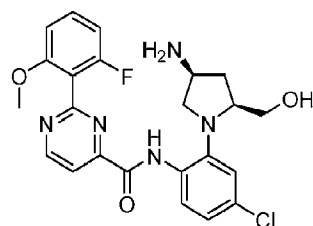
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 88, utilizând acetona în loc de formaldehidă ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 498,2; Găsită: 498,1.

Exemplul 90. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



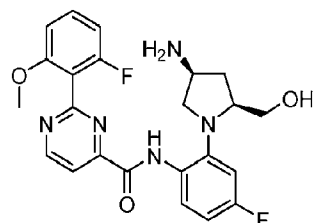
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 49, utilizând 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan în loc de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan ca materia primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{33}FN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 522,2; Găsită: 522,2.

Exemplul 91. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-clorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



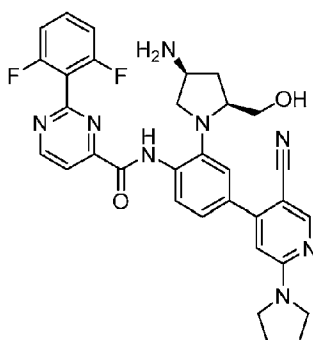
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 6, utilizând 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzen în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{24}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 472,2$; Găsită: 472,3.

5 **Exemplul 92.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

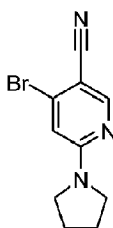


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 6, utilizând 2,4-difluoro-1-nitrobenzen în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 456,2$; Găsită: 456,3.

10 **Exemplul 93.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(5-ciano-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă



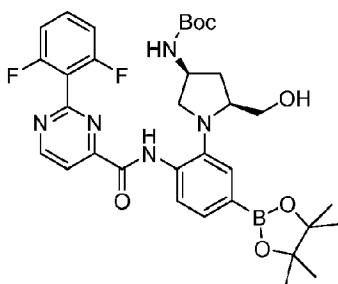
15 **Etapa 1.** 4-Bromo-6-(pirolidin-1-il)nicotinonitril



O soluție de 4-bromo-6-cloronicotinonitril (200 mg, 0,920 mmol) și pirolidină (327 mg, 4,60 mmol) în 2-propanol (2 mL) a fost agitată la 100°C timp de 12 ore. Apoi solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{10}H_{11}BrN_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 252,0$; Găsită: 252,0.

20 **Etapa 2.** ((3*S*, 5*S*)-1-(2-(2-(2, 6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de terț-butil

25

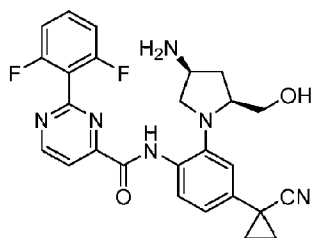


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 46 și 41 utilizând acid (2,6-difluorofenil)boronic în loc de acid (2-fluoro-6-metoxifenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{33}H_{41}BF_2N_5O_6$ ($M+H$)⁺: m/z = 652,3; Găsită: 652,2.

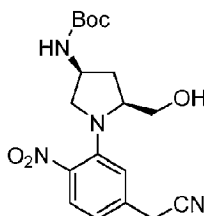
5 **Etapa 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(5-ciano-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă**

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 46, Etapa 2, utilizând 4-bromo-6-(pirolidin-1-il)nicotinonitril în loc de 2-bromonicotinonitril și ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil în loc de ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{32}H_{31}F_2N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 597,3; Găsită: 597,2.

15 **Exemplul 94. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(1-cianociclopropil)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă**

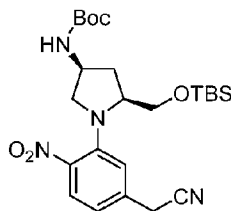


Etapa 1. ((3*S*, 5*S*)-1-(5-(cianometil)-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il) carbamat de *terț*-butil



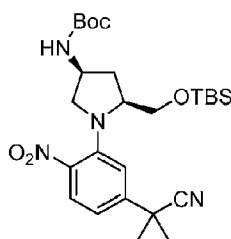
20 Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 6, utilizând 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)acetonitril în loc de 1,4-difluoro-2-nitrobenzen ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{14}H_{17}N_4O_5$ ($M-C_4H_8+H$)⁺: m/z = 321,1; Găsită: 321,1.

25 **Etapa 2. ((3*S*,5*S*)-5-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(5-(cianometil)-2-nitrofenil) pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil**



30 *terț*-butilclorodimetilsilan (0,054 g, 0,359 mmol) a fost adăugat la o soluție de 1*H*-imidazol (0,024 g, 0,359 mmol) și ((3*S*,5*S*)-1-(5-(cianometil)-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamate de *terț*-butil (0,090 g, 0,239 mmol) în 1 mL de DCM. După ce amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 2 ore, s-a adăugat apă și produsul a fost extras cu DCM. Fazele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe sulfat de sodiu și solvenul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{20}H_{31}N_4O_5Si$ ($M-C_4H_8+H$)⁺: m/z = 435,2; Găsită: 435,2.

Etapă 3. ((3*S*,5*S*)-5-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(5-(1-cianociclopropil)-2-nitrofenil)pirolidin-3-il)carbamat de *terț*-butil

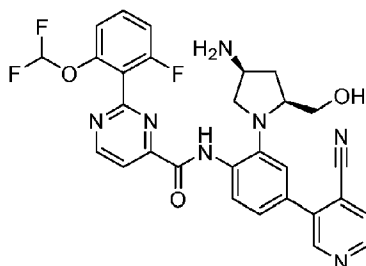


O soluție de ((3*S*,5*S*)-5-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(5-(1-cianometil)-2-nitrofenil)pirolidin-3-il)carbamat de *terț*-butil (0,120 g, 0,245 mmol) în 1 mL de DMF a fost tratată cu 1,2-dibromoetan (0,046 g, 0,245 mmol). Amestecul a fost agitat la r.t. și apoi tratat cu hidruură de sodiu (0,120 g, 5,00 mmol). Amestecul a fost agitat suplimentar la r.t. peste noapte. Apoi s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. El a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru $C_{22}H_{33}N_4O_5Si$ ($M-C_4H_8+H$)⁺: m/z = 461,2; Găsită: 461,2.

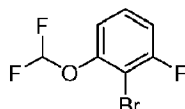
Etapă 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(1-cianociclopropil)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 1, utilizând acid (2,6-difluorofenil)boronic în loc de acid (2-fluoro-6-metoxifenil)boronic și ((3*S*,5*S*)-5-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(5-(1-cianociclopropil)-2-nitrofenil)pirolidin-3-il)carbamat de *terț*-butil în loc de 5-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de (1*R*,4*R*)-*terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{26}H_{25}F_2N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 491,2; Găsită: 491,1.

Exemplul 95. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă

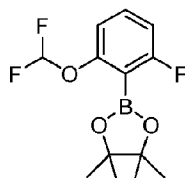


Etapă 1. 2-Bromo-1-(difluorometoxi)-3-fluorobenzen



Un amestec de 2-bromo-3-fluorofenol (0,865 g, 4,53 mmol), clorodifluoroacetat de sodiu (4,14 g, 27,2 mmol) și carbonat de cesiu (4,43 g, 13,59 mmol) în DMF (10 mL) a fost agitat la 100°C timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Produsul brut obținut a fost purificat prin Biotage IsoleraTM pentru a da produsul dorit.

Etapă 2. 2-(2-(Difluorometoxi)-6-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

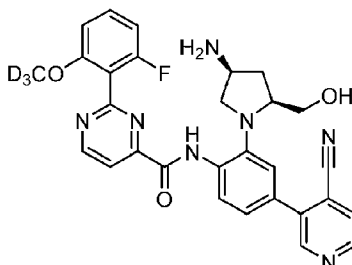


O soluție de 2-bromo-1-(difluorometoxi)-3-fluorobenzen (400 mg, 1,660 mmol) în THF (10 mL) a fost tratată cu *n*BuLi 1,6 M (1,72 mL, 4,32 mmol) la -78°C. După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1,02 mL, 4,98 mmol), și apoi amestecul a fost încălzit încet la rt peste 6 ore. La amestec s-a adăugat EtOAc (50 mL) și apă (30 mL). Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe $MgSO_4$, filtrată și solvenții au fost evaporați *in vacuo*. Produsul obținut brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

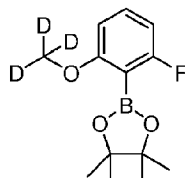
Etapă 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 63, utilizând 2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{25}F_3N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 576,2; Găsită: 576,3.

Exemplul 96. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapă 1. 2-(2-Fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

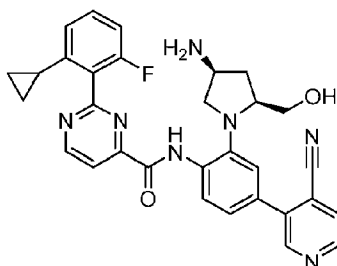


Acest compus a fost preparat într-o manieră analogă cu Exemplul 69, începând cu 3-fluorofenol în loc de 3-fluoro-4-metilfenol. LCMS calculată pentru $C_{13}H_{16}D_3BFO_3$ (M+H)⁺: m/z = 256,2; Găsită: 256,2.

Etapă 2. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă

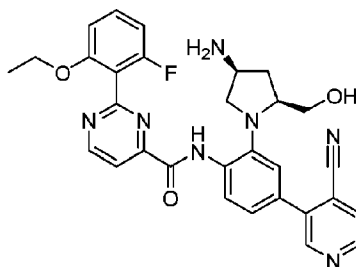
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 63, utilizând 2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{24}D_3FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 543,2; Găsită: 543,3.

Exemplul 97. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-ciclopropil-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă



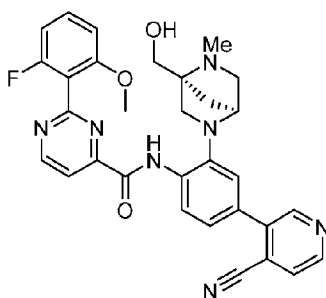
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 63, utilizând 2-(2-ciclopropil-6-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{31}H_{29}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 550,2; Găsită: 550,3.

Exemplul 98. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă



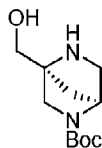
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 63, utilizând acid (2-etoxi-6-fluorofenil)boronic în loc de acid (2,6-difluorofenil)boronic ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 554,2; Găsită: 554,3.

- 5 **Exemplul 99.** *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo [2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



Etapa 1. (1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil

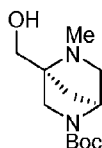
10



Un vas de reacție Parr a fost încărcat cu (1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-(4-metoxibenzil)-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (preparat printr-o adaptare a procedurii descrise în Ivon, Y. și colab. Synthesis 2015, 47, 1123-1130) (25 mg, 0,072 mmol), Pd/C (10% umezit, de tip Degussa, 7,7 mg) urmat de MeOH (7,2 mL) și amestecul de reacție a fost evacuat și reumplut de 3 ori cu azot gazos, urmat de un alt ciclu de evacuare și apoi presurizat cu gaz de hidrogen până la 25 psi. Vasul a fost agitat timp de 6 ore sub presiunea hidrogenului, timp după care soluția a fost filtrată pe Celite și solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $C_{11}H_{21}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 229,2; găsită 229,2.

15

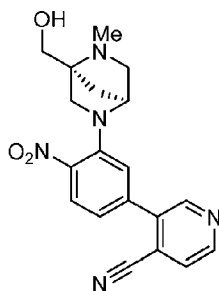
- 20 **Etapa 2.** (1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de (1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț*-butil (16,5 mg, 0,072 mmol) în CH_3CN (200 μL) și H_2O (50 μL) a fost tratată cu formaldehidă (37 g.% în H_2O , 16,1 μL , 0,217 mmol) și triacetoxiborohidru de sodiu (31 mg, 0,145 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu CH_2Cl_2 , spălat cu $NaHCO_3$ saturat apos, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $C_{12}H_{23}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 243,2; găsită 243,2.

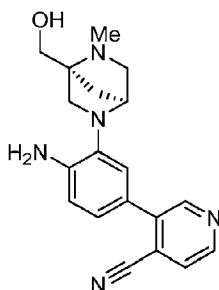
25

- 30 **Etapa 3.** 3-(3-((1*S*,4*S*)-4-(Hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-nitrofenil)izonicotinonitril



Un amestec de (1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de *terț-butil* (17 mg, 0,070 mmol) și 4M HCl/dioxan (1 mL) a fost agitat la r.t. timp de 1 oră înainte ca solventul să fie evaporat *in vid*. Reziduul a fost apoi tratat cu 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril (Intermediarul 1 descris între Exemplul 49 și 50, 17,1 mg, 0,070 mmol), DMSO (300 μL), trietilamină (14,7 μL, 0,943 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte. După răcire la r.t., amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu și solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₉H₂₀N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 366,2; găsită 366,1.

Etapa 4. 3-(4-Amino-3-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)izonicotinonitril

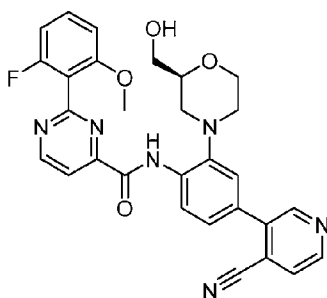


Un amestec de 3-(3-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-nitrofenil)izonicotinonitril (26 mg, 0,071 mmol), fier (20,0 mg, 0,356 mmol) și clorură de amoniu (22,9 mg, 0,427 mmol) în THF (1 mL), H₂O (1 mL) și metanol (1 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la r.t., el a fost filtrat printr-un dop de Celite și diluat cu CH₂Cl₂. Faza organică a fost separată, spălată cu saramură, uscată pe MgSO₄, filtrată și solventii au fost evaporați *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS calculată pentru C₁₉H₂₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 336,2; Găsită: 336,2.

Etapa 5. N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

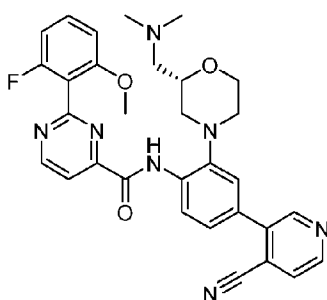
HATU (20,4 mg, 0,054 mmol) a fost adăugat la o soluție de 3-(4-amino-3-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabiclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)izonicotinonitril (13 mg, 0,036 mmol), acid 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxilic (8,9 mg, 0,036 mmol) și DIPEA (12,5 μL, 0,072 mmol) în DMF (300 μL). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 30 min, apoi a fost adăugată apă și produsul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în aer. Solidul a fost dizolvat în TFA și soluția rezultantă a fost agitată la 60°C timp de 10 min înainte ca solventul să fie evaporat *in vid*. Reziduul brut a fost apoi dizolvat în THF (1 mL), MeOH (1 mL), și NH₄OH apos (1 mL), etanșat și soluția a fost agitată la 60°C timp de 30 min înainte ca solventul să fie evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost apoi diluat cu CH₃CN și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 566,2; Găsită: 566,2.

Exemplul 100. (S)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

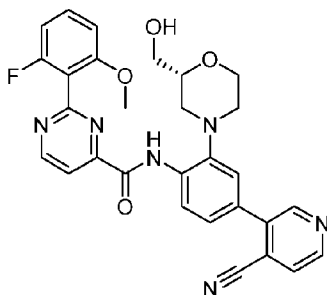


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 51, utilizând (S)-morfolin-2-ilmetanol în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2R,5S)-terț-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 541,2; Găsită: 541,3.

5 **Exemplul 101.** (S)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((dimetilamino)metil) morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

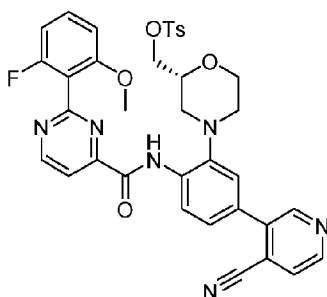


10 **Etapa 1.** (R)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



15 Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 51, etapele 1-3, începând cu (R)-morfolin-2-ilmetanol în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2R,5S)-terț-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 541,2; Găsită: 541,3.

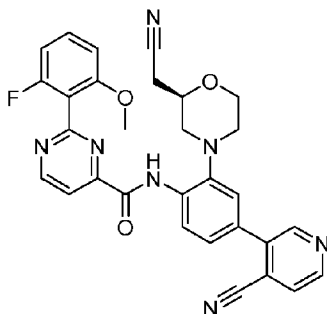
Etapa 2. (R)-(4-(5-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat



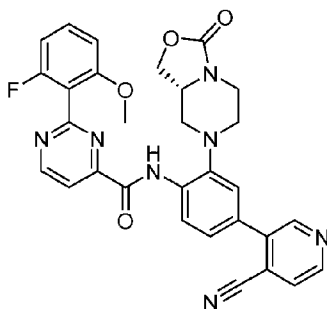
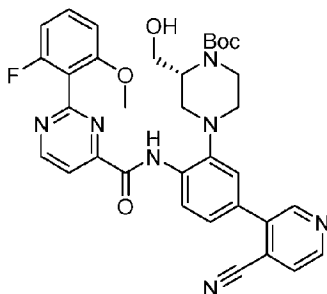
20 O soluție de (R)-N-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (100 mg, 0,185 mmol) în CH_2Cl_2 (740 μ L) a fost tratată cu DMAP (2,3 mg, 0,018 mmol), trietilamină (77 μ L, 0,555 mmol), și TsCl (42,3 mg, 0,222 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu EtOAc, spălat cu 10% acid citric apos, $NaHCO_3$ apos saturat, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $C_{36}H_{32}FN_6O_6S$ (M+H)⁺: m/z = 695,2; găsită 695,3.

Etapa 3. (S)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

O soluție de (R)-(4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat (20 mg, 0,029 mmol) în EtOH (480 μ L) a fost tratată cu dimetilamină (461 μ L, 0,921 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C peste noapte. Solventul a fost evaporat *in vid*, și reziduul rezultat a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). $C_{31}H_{31}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 568,2; găsită 568,3.

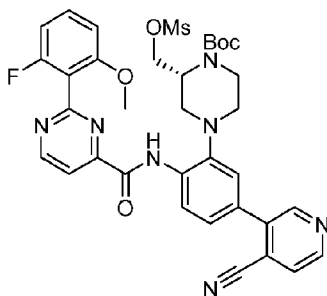
Exemplul 102. (R)-N-(2-(2-(Cianometil)morfolino)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

O soluție de (R)-(4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat (20 mg, 0,029 mmol) în EtOH (480 μ L) a fost tratată cu cianură de potasiu (5,6 mg, 0,086 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 6 ore. Solventul a fost evaporat *in vid*, și reziduul rezultat a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). $C_{30}H_{25}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 550,2; găsită 550,2.

Exemplul 103. (R)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-oxotetrahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1H-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă**Etapa 1. (R)-4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil**

Acest compus a fost preparat într-o manieră analogă cu Exemplul 51, etapele 1-3, începând cu (R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2R,5S)-terț-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{34}H_{35}FN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 640,3; Găsită: 640,2.

Etapa 2. (R)-4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazin-1-carboxilat de terț-butil

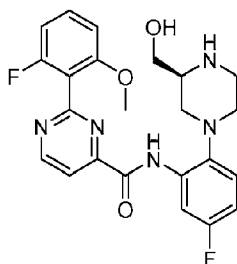


O soluție de (R)-4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de *tert*-butil (30 mg, 0,047 mmol) în CH₂Cl₂ (470 μL) a fost tratată cu trietilamină (13,1 μL, 0,094 mmol), și MsCl (5,5 μL, 0,070 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 1 oră. Solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru C₃₅H₃₇FN₇O₇S (M+H)⁺: m/z = 718,2; găsită 718,2.

Etapa 3. (R)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-oxotetrahidro-3oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1H)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

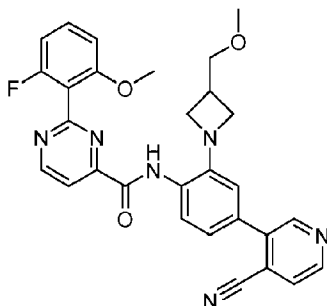
S-a adăugat cianură de potasiu (9,2 mg, 0,142 mmol) la o soluție de (R)-4-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazin-1-carboxilat de *tert*-butil (34 mg, 0,047 mmol) în DMSO (475 μL). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. După răcire la r.t., soluția rezultată a fost diluată cu acetonitril și purificată cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). C₃₀H₂₅FN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 566,2; găsită 566,3.

Exemplul 104. (S)-N-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



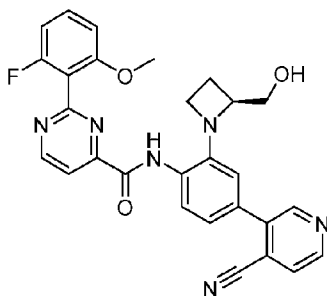
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 6, începând cu (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilatul de *tert*-butil în loc de ((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-il)carbamatul de *tert*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₃H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Găsită: 456,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,03 - 10,69 (s, 1H), 9,48 - 9,26 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,38 - 8,21 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,51 (td, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 3H), 3,83 - 3,71 (s, 3H), 3,59 - 3,18 (m, 6H), 3,15 - 2,79 (m, 4H), 2,81 - 2,69 (s, 1H).

Exemplul 105. N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



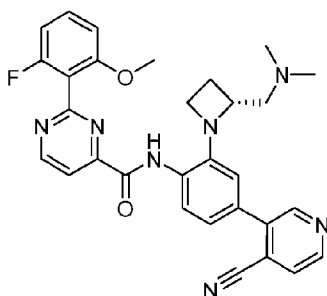
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 51, începând cu 3-(metoximetil)azetidină în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (2*R*,5*S*)-*tert*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru C₂₉H₂₆FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 525,2; Găsită: 525,2.

Exemplul 106. (S)-N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

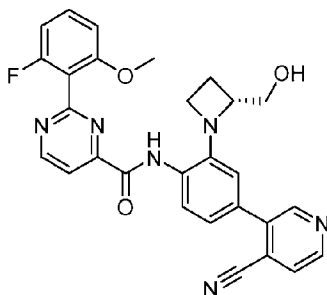


Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 51, începând cu (*S*)-azetidin-2-ilmetanol în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (*2R,5S*)-*tert*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{24}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 511,2; Găsită: 511,2.

5 **Exemplul 107.** (*R*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

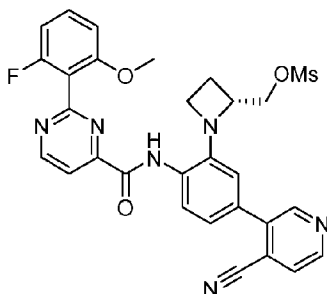


10 **Etapa 1.** (*R*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



15 Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 51, începând cu (*R*)-azetidin-2-ilmetanol în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilat de (*2R,5S*)-*tert*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{24}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 511,2; Găsită: 511,2.

Etapa 2. Metansulfonat de (*R*)-(1-(5-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)azetidin-2-il)metil

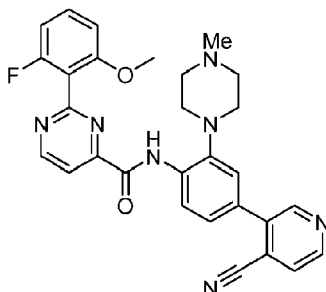


20 O soluție de (*R*)-*N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (50 mg, 0,098 mmol) în CH_2Cl_2 (980 μ L) a fost tratată cu trietilamină (27 μ L, 0,196 mmol), și MsCl (11,4 μ L, 0,147 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat *in vid*. Produsul brut obținut a fost utilizat în reacția următoare fără purificare. LCMS calculată pentru $C_{29}H_{26}FN_6O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 589,2; găsită 589,3.

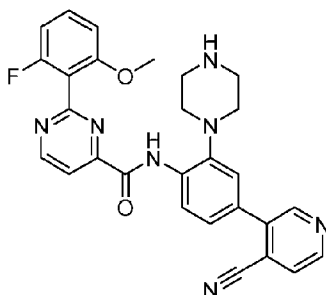
25 **Etapa 3.** (*R*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)fenil) -2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

O soluție de metansulfonat de (*R*)-(1-(5-(4-cianopiridin-3-il)-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)azetidin-2-il)metil (20 mg, 0,034 mmol) în EtOH (570 μ L) a fost tratată cu dimetilamină (544 μ L, 1,09 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C peste noapte. După răcire la r.t., solventul a fost evaporat *in vid*, și reziduul rezultat a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). $C_{30}H_{29}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 538,2; găsită 538,2.

Exemplul 108. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

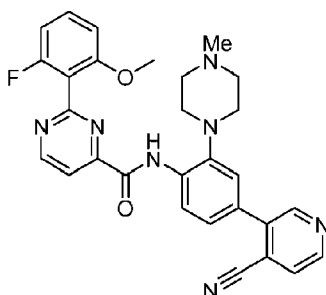


Etapa 1. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



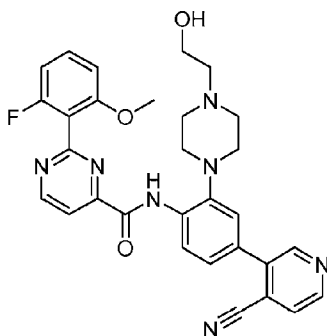
Acest compus a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 51, începând cu piperazin-1-carboxilatul de *terț*-butil în loc de 5-(hidroximetil)-2-metilpiperazin-1-carboxilatul de (2*R*,5*S*)-*terț*-butil ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{25}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 510,2; Găsită: 510,2.

Etapa 2. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă



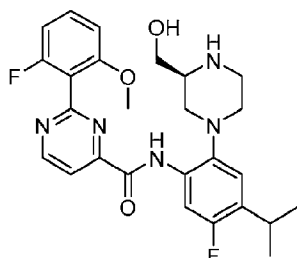
O soluție de *N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (15 mg, 0,029 mmol) în THF (980 μ L) a fost tratată cu formaldehidă (37 wt. % în H_2O , 110 μ L, 1,47 mmol), acid acetic (8,4 μ L, 0,147 mmol), și triacetoxiborohidru de sodiu (12,5 mg, 0,059 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 1 oră. Solventul a fost apoi evaporat *in vid*, și reziduul rezultat a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debit de 60 mL/min). $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 524,2; găsită 524,2.

Exemplul 109. *N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

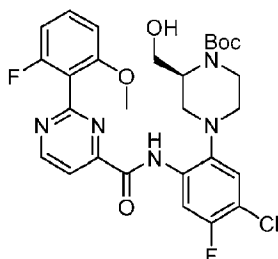


O soluție de *N*-(4-(4-cianopiridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă (15 mg, 0,029 mmol) în THF (980 μ L) a fost tratată cu 2-((*terț-butildimetilsilil*)oxi)acetaldehidă (34 μ L, 0,177 mmol), acid acetic (5,0 μ L, 0,088 mmol), și triacetoxiborohidru de sodiu (12,5 mg, 0,059 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 1 oră. După terminare, s-a adăugat 4M HCl/dioxan (1 mL) și reacția a fost lăsată să se agite timp de 30 min. Solventul a fost apoi evaporat *in vid* și reziduul rezultat a fost diluat cu acetonitril și purificat cu prep-LCMS (coloană Xbridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 554,2; găsită 554,4.

Exemplul 110. (*S*)-*N*-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

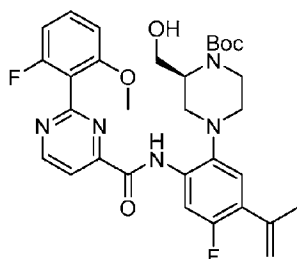


Etapa 1. (*S*)-4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de *terț-butil*



Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedurile descrise în Exemplul 41, utilizând 1-cloro-2,5-difluoro-4-nitrobenzen în loc de 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)izonicotinonitril ca materie primă. LCMS calculată pentru $C_{28}H_{31}ClF_2N_5O_5$ (M+H)⁺: m/z = 590,2; Găsită: 590,2.

Etapa 2. (*S*)-4-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de *terț-butil*



La un amestec de (*S*)-4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de *terț-butil* (20 mg, 0,034 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (9,6 μ L, 0,051 mmol), Xphos Pd G2 (2,7 mg, 3,4 μ mol) și fosfat de potasiu, tribazic (14,4 mg, 0,068 mmol) s-au adăugat 1,4-dioxan (500 μ L) și H₂O (100 μ L) și

flaconul de reacție a fost evacuat, reumplut cu azot, apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la r.t., solvenții au fost evaporați *in vid* și produsul brut a fost purificat prin Biotage Isolera™ (0-100% acetat de etil în hexani) pentru a furniza produsul dorit. LCMS calculată pentru C₃₁H₃₆F₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 596,3; Găsită: 596,3.

Etapa 3. (S)-N-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă

Paladiul pe carbon (10% umezit, de tip Degussa, 3,6 mg) a fost adăugat la o soluție de (S)-4-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de *terț-butil* (20 mg, 0,034 mmol) în metanol (1,1 ml). Flaconul de reacție a fost conectat la un balon cu hidrogen și amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 2 ore. Catalizatorul a fost apoi separat prin filtrare, solventul a fost evaporat *in vid* și s-a adăugat TFA (2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la r.t. timp de 15 min, apoi diluat cu CH₃CN și apă și purificat cu prep-LCMS (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă conținând 0,1% TFA, la debitul de 60 mL/min). LCMS calculată pentru C₂₆H₃₀F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 498,2; Găsită: 498,3.

Exemplu A. Test de legare al kinazei HPK1

O soluție stoc de 1 mM compus de testat a fost preparată în DMSO. Placa compusului a fost preparată prin diluții seriale de 3-ori și 11-puncte. S-au transferat 0,1 μL de compus în DMSO de pe placa compusului pe plăci de polistiren albe cu 384 de godeuri. Tamponul de testare a conținut 50 mM HEPES, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 5 mM MgCl₂, 0,01% BSA, și 5 mM DTT. S-au adăugat la placă 5 μL de 4 nM HPK1 activ (SignalChem M23-11G) preparat în tampon. Concentrația de enzimă dată a fost pe baza concentrației stoc date raportate de furnizor. S-au adăugat 5 μL de 18 nM urmăritor 222 (ThermoFisher PV6121) și 4 nM anticorp LanthaScreen Eu-Anti GST (ThermoFisher PV5595). După o oră de incubare la 25°C, plăcile au fost citite pe un cititor de placă PHERAstar FS (BMG Labtech). Au fost determinate valorile Ki.

Compușii din prezenta divulgare, cum au fost exemplificați în Exemple, au prezentat valorile K_i în următoarele intervale: + = K_i ≤ 100 nM; ++ = 100 nM < K_i ≤ 500 nM; +++ = 500 nM < K_i ≤ 5000 nM.

Tabelul 1.

Exemplu	K _i , nM
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++
6	+
7	+
8	+++
9	+++
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+

Exemplu	Ki, nM
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	++
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	++
62	+

Exemplu	Ki, nM
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	++
79, peak 1	+
79, peak 2	+
80	+
81	+
82, vârf 1	+
82, vârf 2	+
83, vârf 1	+
83, vârf 2	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+

Exemplu	Ki, nM
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+

Exemplul B. Test HTRF p-SLP76S376

Unul sau mai mulți compuși ai invenției pot fi testați utilizând testul HTRF p-SLP76S376 descris după cum urmează. Celulele Jurkat (cultivate în mediu RPMI1640 cu 10% FBS) sunt colectate și centrifugate, urmate de resuspendare în mediu adecvat la 3×10^6 celule / mL. Celulele Jurkat (35 μ L) sunt dispensate în fiecare godeu într-o placă cu 384 de godeuri. Compușii testați sunt diluați cu mediul de cultură celulară pentru diluție de 40 ori (adăugarea a 39 μ L mediu de cultură celulară în 1 μ L de compus). Celulele Jurkat din placa cu godeuri sunt tratate cu compușii testați la diferite concentrații (adăugând 5 μ L de compus diluat în 35 μ L celule Jurkat și începând de la 3 μ M cu 1:3 diluție) timp de 1 oră la 37 °C, 5% CO₂), urmate de tratamentul cu anti-CD3 (5 μ g/mL, clone OKT3) timp de 30 min. Se prepară o diluție de 1:25 de 100 $\times$ reactiv de blocare (din trusa p-SLP76 ser376HTRF) cu 4xTampon de lizare(LB) și se adaugă 15 μ L de tampon 4xLB cu reactiv de blocare în fiecare godeu și se incubează la temperatura camerei timp de 45 min cu agitare ușoară. Lizatul celular (16 μ L) se adaugă într-o placă albă Greiner, tratată cu reactivi p-SLP76 ser376HTRF (2 μ L donator, 2 μ L acceptor) și se incubează la 4°C peste noapte. Fluorescența omogenă rezolvată în timp (HTRF) este măsurată pe un cititor de placă PHERAstar în ziua următoare. Determinarea IC₅₀ este efectuată prin ajustarea curbei de inhibare procentuală versus log din concentrația inhibitorilor utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

Exemplul C. Izolarea celulelor T CD4+ sau CD8+ și măsurarea citokinelor

Probele de sânge sunt colectate de la donatorii sănătoși. Celulele T CD4+ sau CD8+ sunt izolate prin selecție negativă utilizând truse de îmbogățire CD4+ sau CD8+ (lifetech, SUA). Puriitatea celulelor T CD4+ sau CD8+ izolate este determinată prin citometrie de flux și este de rutină >80%. Celulele sunt cultivate în RPMI 1640 suplimentat cu 10% FCS, glutamină și antibiotice (Invitrogen Life Technologies, SUA). Pentru măsurarea citokinelor, celulele Jurkat sau celulele T CD4+ sau CD8+ primare sunt placcate la 200 k celule/godeu și sunt stimulate timp de 24 ore cu perle anti-CD3/anti-CD28 în prezența sau absența compușilor de testare la diferite concentrații. 16 μ L de supernatanți sunt apoi transferați în plăci de detecție albe și analizați utilizând trusele de testare a IL2 sau IPN γ umane (Cisbio).

Exemplul D. Test Treg

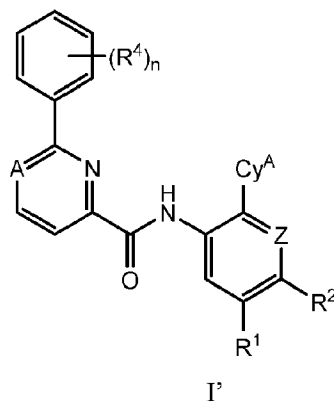
Unul sau mai mulți compuși pot fi testați utilizând testul de proliferare al celulelor T regatoare descris după cum urmează. Celulele T CD4+/CD25- primare și celulele T regatoare CD4+/CD25+ sunt izolate de celulele mononucleare din sângele periferic al donatorilor umani, utilizând o trusă izolată de la Thermo Fisher Scientific (11363D). Celulele T CD4+/CD25- sunt etichetate cu CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554) urmând protocolul furnizat de vendor. Celulele T marcate CFSE și celulele T regatoare CD4+/CD25+ sunt resuspendate la concentrația de 1×10^6 celule/mL în mediu RPMI-1640. 100 μ L de celule T marcate CFSE sunt amestecate cu sau fără 50 μ L de celule T regatoare CD4+/CD25+, tratate cu 5 μ L de perle anti-CD3/CD28 (Thermo Fisher Scientific, 11132D) și diferite concentrații ale compușilor diluați în 50 μ L de mediu RPMI-1640. Populațiile amestecate de celule sunt cultivate timp de 5 zile (37°C, 5% CO₂) și proliferarea celulelor T marcate CFSE este analizată prin BD LSRFortessa X-20 utilizând canalul FITC în a 5-a zi.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2016/205942

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula (I'):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

Cy^A este cicloalchil C₃₋₁₂ sau heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₂ și heterocicloalchilul cu 4-12 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A;

A este N sau CR¹⁶;

R¹⁶ este selectat dintre H, D, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a16}, SR^{a16}, C(O)R^{b16}, C(O)NR^{c16}R^{d16}, C(O)OR^{a16}, OC(O)R^{b16}, OC(O)NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}C(O)R^{b16}, NR^{c16}C(O)OR^{a16}, NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}, NR^{c16}S(O)R^{b16}, NR^{c16}S(O)₂R^{b16}, NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}, S(O)R^{b16}, S(O)NR^{c16}R^{d16}, S(O)₂R^{b16}, S(O)₂NR^{c16}R^{d16} și BR^{h16}Rⁱ¹⁶; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

R¹ este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C₁₋₆, OR^{a15} și NR^{c15}R^{d15}; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NOR^a)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, S(O)₂NR^cR^d și BR^hRⁱ; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

Cy² este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare au cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

Z este N sau CR³;

R³ este selectat dintre H, D, Cy³, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NOR^{a4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} și BR^{h4}Rⁱ⁴; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³;

Cy³ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare au cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³;

fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a8}, SR^{a8}, C(O)R^{b8}, C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(O)OR^{a8}, OC(O)R^{b8}, OC(O)NR^{c8}R^{d8}, NR^{e8}R^{d8}, NR^{e8}C(O)R^{b8}, NR^{e8}C(O)OR^{a8}, NR^{e8}C(O)NR^{c8}R^{d8}, C(=NR^{e8})R^{b8}, C(=NOR^{a8})R^{b8}, C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{e8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}, NR^{e8}S(O)R^{b8}, NR^{e8}S(O)₂R^{b8}, NR^{e8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}, S(O)R^{b8}, S(O)NR^{c8}R^{d8}, S(O)₂R^{b8}, S(O)₂NR^{c8}R^{d8} și BR^{h8}Rⁱ⁸, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, NR^{e9}R^{d9}, NR^{e9}C(O)R^{b9}, NR^{e9}C(O)OR^{a9}, NR^{e9}S(O)R^{b9}, NR^{e9}S(O)₂R^{b9}, NR^{e9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9} și BR^{h9}Rⁱ⁹, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

fiecare R⁶ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil 4-7 membered, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{e10}R^{d10}, NR^{e10}C(O)R^{b10}, NR^{e10}C(O)OR^{a10}, NR^{e10}S(O)R^{b10}, NR^{e10}S(O)₂R^{b10}, NR^{e10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, și S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{e11}R^{d11}, NR^{e11}C(O)R^{b11}, NR^{e11}C(O)OR^{a11}, NR^{e11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(=NR^{e11})R^{b11}, C(=NOR^{a11})R^{b11}, C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{e11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{e11}S(O)R^{b11}, NR^{e11}S(O)₂R^{b11}, NR^{e11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11} și BR^{h11}Rⁱ¹¹, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

Cy¹ este selectat dintre cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care N și S sunt opțional oxidați; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care cicloalchilul C₃₋₁₀, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{e12}R^{d12}, NR^{e12}C(O)R^{b12}, NR^{e12}C(O)OR^{a12}, NR^{e12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(=NR^{e12})R^{b12}, C(=NOR^{a12})R^{b12}, C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{e12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}, NR^{e12}S(O)R^{b12}, NR^{e12}S(O)₂R^{b12}, NR^{e12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12}, S(O)₂NR^{c12}R^{d12} și BR^{h12}Rⁱ¹², în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-

alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R⁸ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a13}, SR^{a13}, C(O)R^{b13}, C(O)NR^{c13}R^{d13}, C(O)OR^{a13}, NR^{c13}R^{d13}, NR^{c13}C(O)R^{b13}, NR^{c13}C(O)OR^{a13}, NR^{c13}S(O)R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂R^{b13}, NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}, S(O)R^{b13}, S(O)NR^{c13}R^{d13}, S(O)₂R^{b13}, S(O)₂NR^{c13}R^{d13} și BR^{h13}Rⁱ¹³, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁹;

fiecare R⁹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, cu heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a14}, SR^{a14}, C(O)R^{b14}, C(O)NR^{c14}R^{d14}, C(O)OR^{a14}, NR^{c14}R^{d14}, NR^{c14}C(O)R^{b14}, NR^{c14}C(O)OR^{a14}, NR^{c14}S(O)R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂R^{b14}, NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}, S(O)R^{b14}, S(O)NR^{c14}R^{d14}, S(O)₂R^{b14} și S(O)₂NR^{c14}R^{d14}, în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} și BR^{h1}Rⁱ¹; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} și BR^{h2}Rⁱ²; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹²;

fiecare R¹² este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} și S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₆, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5} și BR^{h5}Rⁱ⁵; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃ și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C₁₋₃ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁴;

fiecare R¹⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilen C₁₋₃, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alchilen C₁₋₃,

heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ și $BR^{h6}R^{i6}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilen C_{1-3} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchilen C_{1-3} , aril C_{6-10} -alchilen C_{1-3} și heteroaril cu 5-10 membri-alchilen C_{1-3} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{15} ;

fiecare R^{15} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, halo, D, CN, OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$ și $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-7 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

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

sau orice R^c și R^d atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;

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

fiecare R^e este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

fiecare R^h și R^i este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^h și R^i atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a1} , R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;

sau orice R^{c1} și R^{d1} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;

fiecare R^{b1} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;

fiecare R^{e1} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

fiecare R^{h1} și R^{i1} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h1} și R^{i1} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a2} , R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

sau orice R^{e2} și R^{d2} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

fiecare R^{b2} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{12} ;

fiecare R^{h2} și R^{i2} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h2} și R^{i2} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a3} , R^{e3} și R^{d3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{h3} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{a4} , R^{e4} și R^{d4} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

sau orice R^{e4} și R^{d4} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

fiecare R^{b4} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{13} ;

fiecare R^{e4} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

fiecare R^{h4} și R^{i4} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h4} și R^{i4} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a5} , R^{e5} și R^{d5} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

sau orice R^{e5} și R^{d5} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

fiecare R^{b5} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{14} ;

fiecare R^{e5} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

fiecare R^{h5} și R^{i5} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h5} și R^{i5} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a6} , R^{e6} și R^{d6} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-

10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;

sau orice R^{c6} și R^{d6} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;

fiecare R^{b6} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁵;

fiecare R^{h6} și Rⁱ⁶ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;

sau orice R^{h6} și Rⁱ⁶ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

fiecare R^{a7}, R^{c7} și R^{d7} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R^{b7} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

sau orice R^{c8} și R^{d8} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

fiecare R^{b8} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

fiecare R^{e8} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchil C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆, alchilcarbonil C₁₋₆, alchilaminosulfonil C₁₋₆, carbamil, alchilcarbamil C₁₋₆, di(alchil C₁₋₆)carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C₁₋₆ și di(alchil C₁₋₆)aminosulfonil;

fiecare R^{h8} și Rⁱ⁸ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;

sau orice R^{h8} și Rⁱ⁸ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

fiecare R^{a9}, R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

sau orice R^{c9} și R^{d9} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

fiecare R^{b9} este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁶;

fiecare R^{h9} și Rⁱ⁹ este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C₁₋₆;

sau orice R^{h9} și Rⁱ⁹ atașați la același atom de B sunt dialcoxi C₂₋₃ și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

fiecare R^{a10}, R^{c10} și R^{d10} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

fiecare R^{b10} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

sau orice R^{c11} și R^{d11} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

fiecare R^{b11} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

fiecare R^{e11} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

fiecare R^{h11} și R^{i11} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h11} și R^{i11} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

sau orice R^{c12} și R^{d12} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

fiecare R^{b12} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

fiecare R^{e12} este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} , alchilcarbonil C_{1-6} , alchilaminosulfonil C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C_{1-6} și di(alchil C_{1-6})aminosulfonil;

fiecare R^{h12} și R^{i12} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h12} și R^{i12} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a13} , R^{c13} și R^{d13} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;

sau orice R^{c13} și R^{d13} atașați la același atom de N, împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6 sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;

fiecare R^{b13} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^9 ;

fiecare R^{h13} și R^{i13} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h13} și R^{i13} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a14} , R^{c14} și R^{d14} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{b14} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{a16} , R^{c16} și R^{d16} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{b16} este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} și alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

fiecare R^{h16} și R^{i16} este selectat în mod independent dintre OH și alcoxi C_{1-6} ;

sau orice R^{h16} și R^{i16} atașați la același atom de B sunt dialcoxi C_{2-3} și împreună cu atomul de B la care ei sunt atașați, formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ; și

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre OH, NO_2 , CN, halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , cicloalchil C_{3-6} -alchilen C_{1-2} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , HO-alcoxi C_{1-3} , HO-alchil C_{1-3} , ciano-alchil C_{1-3} , H_2N -alchil C_{1-3} , amino, alchilamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})amino, tio, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfinil C_{1-6} , alchilsulfonyl C_{1-6} , carbamil, alchilcarbamil C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})carbamil, carboxi, alchilcarbonil C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} , alchilcarbonilamino C_{1-6} , alchilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonyl, alchilaminosulfonyl C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonyl, aminosulfonylamino, alchilaminosulfonylamino C_{1-6} , di(alchil C_{1-6})aminosulfonylamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C_{1-6} , și di(alchil C_{1-6})aminocarbonilamino; și

n este 0, 1, 2, 3 sau 4.

2. Un compus conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care: Cy^A este heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A ;

R^{16} este selectat dintre H, D, C_{1-6} alchil, halo, CN și OR^{a16} ;

R^1 este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C_{1-6} și OR^{a15} ; în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

R^2 este selectat dintre H, D, Cy^2 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;

Cy^2 este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare au cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{10} ;

R^3 este selectat dintre H, D, Cy^3 , halo și CN;

Cy^3 este heteroaril cu 6-10 membri; în care heteroarilul cu 6-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S;

fiecare R^4 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN și OR^{a8} ;

R^A este selectat dintre H, D, Cy^1 , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, CN, OR^{a11} , $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, și $NR^{c11}R^{a11}$, în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

Cy^1 este selectat dintre cicloalchil C_{3-10} și heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în

care cicloalchilul C₃₋₁₀ și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a12} și NR^{c12}R^{a12};

fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{a1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivul alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a2};

fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀; în care respectivii alchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R^{a2}, R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

fiecare R^{a8}, R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

fiecare R^{a11}, R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

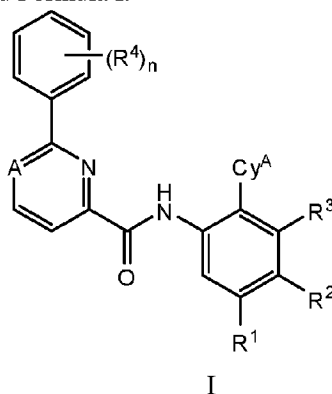
fiecare R^{a12}, R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

fiecare R^{a15}, R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^g;

R^{a16} este selectat în mod independent dintre H și alchil C₁₋₆;

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alchiltio C₁₋₆, alchilsulfonil C₁₋₆; și n este 0, 1, 2 sau 3.

3. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul cu Formula I' este un compus cu Formula I:

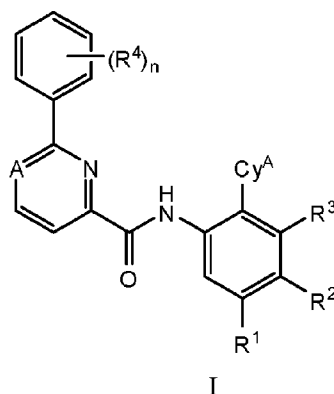


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

A este N sau CF₃; și

R³ este selectat dintre H, D, Cy³, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4} și BR^{h4}Rⁱ⁴; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆ și alchinil C₂₋₆ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³.

4. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul cu Formula I' este un compus cu Formula I:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

Cy^A este heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A;

A este N;

R¹ este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C₁₋₆ și OR^{a15}; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R⁸;

R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, CN; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

Cy² este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri fiecare au cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰;

R³ este selectat dintre H, D, Cy³, halo și CN;

Cy³ este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heteroarilul cu 5-10 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³;

fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a8}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵;

fiecare R⁵ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a9} și NR^{c9}R^{d9};

R^A este selectat dintre H, D, Cy¹, alchil C₁₋₆, C₁₋₆ haloalchil, halo, CN, OR^{a11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, și NR^{c11}R^{d11}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

Cy¹ este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heteroarilul cu 5-10 membri este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁷;

fiecare R⁷ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a12} și NR^{c12}R^{d12};

fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, D, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivul alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹;

fiecare R¹¹ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN și OR^{a2};

fiecare R¹³ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆ și haloalchil C₁₋₆;

fiecare R^{a1} , R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} ; în care respectivii alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^{11} ;

fiecare R^{a2} , R^{c2} și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a8} , R^{c8} și R^{d8} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a9} , R^{c9} și R^{d9} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a11} , R^{c11} și R^{d11} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ;

fiecare R^{a12} , R^{c12} și R^{d12} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^{a15} , R^{c15} și R^{d15} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^8 ;

fiecare R^8 este selectat în mod independent dintre OH, CN, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alchiltio C_{1-6} , alchilsulfonil C_{1-6} ; și n este 0, 1, 2 sau 3.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 și 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(i) Cy^A este heterocicloalchil cu 4-12 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heterocicloalchil cu 4-12 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-12 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^A ; sau

(ii) Cy^A este cicloalchil C_{3-10} , în care cicloalchilul C_{3-10} este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^A .

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R^A este selectat în mod independent dintre Cy^1 , alchil C_{1-6} , OR^{a11} , $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, și $NR^{c11}R^{d11}$; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 .

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(i) fiecare R^A este în mod independent alchil C_{1-6} ; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 ; sau

(ii) fiecare R^A este selectat în mod independent dintre metil și etil; în care respectivii metil și etil sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^7 .

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R^A este selectat în mod independent dintre OH, NH_2 , aminometil, hidroximetil, metoximetil, piridinil, etil, hidroxietil, și propilcarbamoil.

9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(i) Cy^A este selectat dintre 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 3-aminopirolidin-1-il; 2-(aminometil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(metoximetil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il; 2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il; hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il; 2-metilpiperazin-1-il; 2-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(hidroximetil)morfolino; 5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; (2-hidroxietil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 5-(propilcarbamoil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il; 6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il; 4-amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil-d2)pirolidin-1-il; 3-(hidroximetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 4-amino-2-metilpiperidin-1-il; piperidin-4-il; 4-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)-4-(izopropilamino)pirolidin-1-il; 4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 2-(hidroximetil)morfolino; 2-(2-((dimetilamino)metil)morfolino); 2-(cianometil)morfolino; 3-oxotetrahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1H)-il; 3-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(metoximetil)azetidin-1-il; 2-(hidroximetil)azetidin-1-il; 2-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il; 4-metilpiperazin-1-il; și 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il;

(ii) Cy^A este selectat dintre 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; 3-aminopirolidin-1-il; 2-(aminometil)pirolidin-1-il; 2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 2-(metoximetil)pirolidin-1-il; 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il; 4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il; 2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il; hexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2*H*)-il; 2-metilpiperazin-1-il; 2-(hidroximetil)piperazin-1-il; 3-(hidroximetil)morfolino; 5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; (2-hidroxietyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; și 5-(propilcarbamoil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il; sau

(iii) Cy^A este 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il.

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-9, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R¹ este selectat dintre H, D, halo, CN, alchil C₁₋₆ și OR^{a15}; în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre R^g.

11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-10, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- (i) R¹ este selectat dintre H, D, F, CN, metil, hidroximetil și metoxi;
- (ii) R¹ este H; sau
- (iii) R¹ este F.

12. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R² este selectat dintre H, D, Cy², alchil C₁₋₆, halo, și S(O)₂R^b; în care respectivul alchil C₁₋₆ este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R² este selectat dintre izopropil, F, Cl, Br, și S(O)₂CH₃.

14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R² este Cy².

15. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12 și 14, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care

(i) Cy² este selectat dintre heterocicloalchil cu 4-10 membri și heteroaril cu 5-10 membri; în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri au fiecare cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri și heterocicloalchil cu 4-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰; sau

(ii) Cy² este aril C₆₋₁₀ substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹⁰.

16. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12, 14 și 15, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, CN, OH, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} și NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹.

17. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12, 14 și 15, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R¹⁰ este selectat în mod independent dintre OH, F, CN, metil, hidroximetil, metilcarbamoil, metoxi, morfolino, și ciclobutilamino.

18. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12 și 14-16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- (i) fiecare R^{a1}, R^{c1} și R^{d1} este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, și cicloalchil C₃₋₁₀; în care respectivii alchil C₁₋₆ și cicloalchil C₃₋₁₀ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹¹; și/sau
- (ii) fiecare R¹¹ este OR^{a2}; sau fiecare R¹¹ este OH.

19. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- (i) Cy² este selectat dintre 1-metil-1*H*-pirazol-4-il; 6-(hidroximetil)piridin-3-il; 6-(metilcarbamoil)piridin-3-il; 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 2-metilpiridin-3-il; 4-metoxipiridin-3-

il; 4-cianopiridin-3-il; 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il; morfolino; azetidin-1-il; 2-(metoximetil)azetidin-1-il; 3-cianopiridin-4-il; 3-metoxipiridin-4-il; 2-ciano-6-fluorofenil; 3-cianopiridin-2-il; 4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il; tetrahidro-2*H*-piran-4-il; 5-ciano-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il; și 1-cianociclopropil;

(ii) Cy² este selectat dintre 1-metil-1*H*-pirazol-4-il; 6-(hidroximetil)piridin-3-il; 6-(metilcarbamoil)piridin-3-il; 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il; 2-metilpiridin-3-il; 4-metoxipiridin-3-il; 4-cianopiridin-3-il; 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il; morfolino; și azetidin-1-il; sau

(iii) Cy² este selectat dintre 3-cianopiridin-4-il; 4-cianopiridin-3-il; și 3-cianopiridin-2-il.

20. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 și 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Z este CR³.

21. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 și 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Z este N.

22. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R³ este selectat dintre H, D, Cy³, halo și CN.

23. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(i) R³ este selectat dintre H, D, F, Br, și CN; sau

(ii) R³ este H.

24. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R³ este Cy³.

25. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, 22 și 24, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Cy³ este heteroaril cu 5-10 membri; în care heteroarilul cu 5-10 membri fiecare are cel puțin un atom de carbon care formează inelul și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre N, O, și S; în care un atom de carbon care formează inelul heteroaril cu 5-10 membri este substituit opțional cu oxo pentru a forma o grupare carbonil; și în care heteroarilul cu 5-10 membri este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R¹³.

26. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, 22, 24, și 25, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R¹³ este în mod independent alchil C₁₋₆.

27. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, 22, și 25, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R¹³ este metil.

28. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20 și 22, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Cy³ este selectat dintre piridin-3-il și 1-metil-1*H*-pirazol-4-il.

29. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-28, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, halo, D, CN, și OR^{a8}; în care respectivul alchil C₁₋₆, este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre R⁵.

30. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-28, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(i) fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, halo, D, CN, și OR^{a8}; sau

(ii) fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre halo și OR^{a8}.

31. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-28, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(i) fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre halo;

(ii) fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre F și Cl;

(iii) fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre F și metoxi;

(iv) fiecare R⁴ este selectat în mod independent dintre F și metil; sau

(v) fiecare R⁴ este F.

32. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-30, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- (i) fiecare R^5 este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a9} , și $NR^{c9}R^{d9}$; sau
- (ii) fiecare R^5 este selectat în mod independent dintre D și F.

33. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-32, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- (i) fiecare R^g este OH; și/sau
- (ii) n este 2.

34. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3 și 5-33, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care A este N.

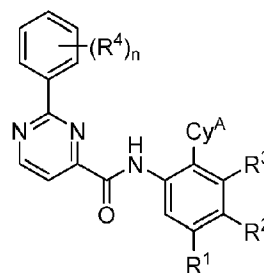
35. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, și 5-33, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- (i) A este CR^{16} ; și/sau
- (ii) R^{16} este H, CN, sau OR^{a16} ; și/sau
- (iii) R^{a16} este selectat dintre H și alchil C_{1-6} ; sau R^{a16} este metil.

36. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4, având:

- (i)

Formula IA:

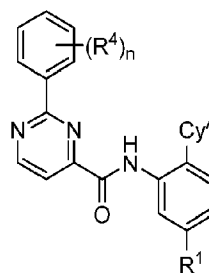


IA,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

- (ii)

Formula IIA:

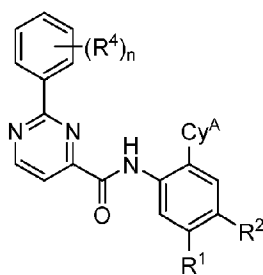


IIA,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

- (iii)

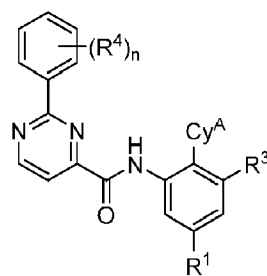
Formula IIB:



IIB,

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia;
(iv)

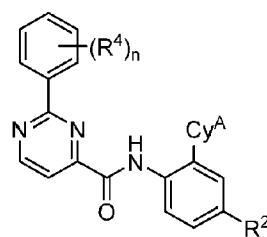
Formula IIC:



IIC,

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia;
(v)

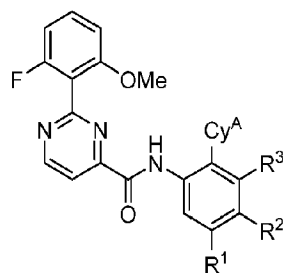
Formula IID:



IID,

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia; sau
(vi)

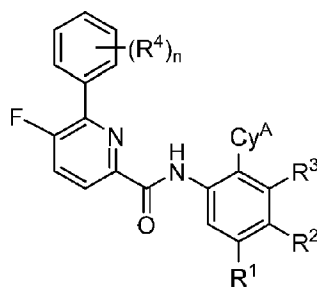
Formula III:



III,

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

37. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1, 2, și 3, având Formula IB:



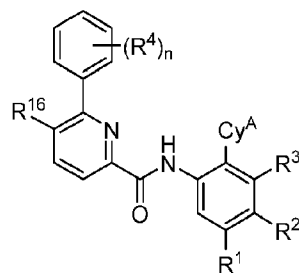
IB,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

38. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 și 2, având:

(i)

Formula IC:

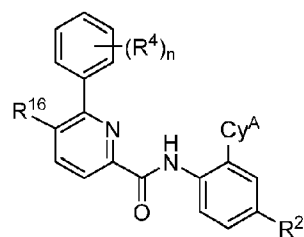


IC,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

(ii)

Formula IV:

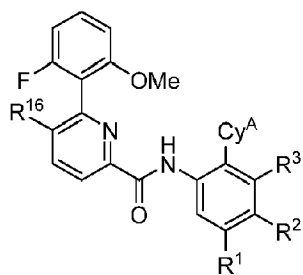


IV,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

(iii)

Formula V:

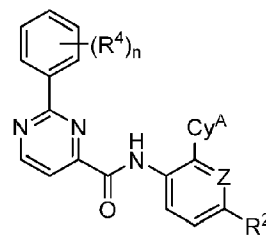


V,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau

(iv)

Formula VI:



VI,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

39. Compusul conform revendicării 1 selectat dintre:

- (i)
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(S)-*N*-(2-(3-aminopirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(2-(2-(aminometil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(5-fluoro-2-(2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(5-fluoro-2-(2-(metoximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-(hexahidropirol[3,4-*b*]pirol-1(2*H*)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(5-fluoro-2-(2-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(R)-*N*-(5-fluoro-2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-(3-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-cianofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;

N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(azetidin-1-il)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-((ciclobutilamino)metil)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-fluoro-2-((1*R*,4*R*)-5-(2-hidroxietil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(1*R*,4*R*)-5-(4-fluoro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamido)fenil)-*N*-propil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-metoxifenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă; și
N-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-5-cianofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
(ii)
N-(4-(Azetidin-1-il)-2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-((*S*)-2-(metoximetil)azetidin-1-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)-3-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(3-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-2'-ciano-6'-fluorobifenil-4-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(3-cianopyridin-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(3-Cianopiridin-4-il)-2-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-5-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*S*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(6-(hidroximetil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;

N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(1-hidroxiciclopropil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil-d2)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-1-(hidroximetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il) fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-metilpiperidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-5-ciano-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)picolinamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxipicolinamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă; și
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau
 (iii) *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-d3)-3-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-metilfenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3-ciano-2-fluoro-6-(metoxi-d3)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(3,6-difluoro-2-(metoxi-d3)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,3-difluoro-6-(metoxi-d3)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-d3)fenil-5-d)pirimidin-4-carboxamidă;
 2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-*N*-(2-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-(*cis*)-4-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil) pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-(*trans*)-4-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-(3-Aminociclohexil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-(3-aminociclopentil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((*trans*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;

N-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((*trans*)-4-aminociclohexil)-4-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((*cis*)-4-Aminociclohexil)-4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-metilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(5-Fluoro-2-((2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-4-(izopropilamino)pirolidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-clorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(5-ciano-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(1-cianociclopropil)fenil)-2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-(metoxi-*d*₃)fenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-ciclopropil-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-((1*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*S*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*S*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*R*)-*N*-(2-(2-(Cianometil)morfolino)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*R*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-7(1*H*)-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*S*)-*N*-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*S*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
(*R*)-*N*-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;
N-(4-(4-Cianopiridin-3-il)-2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă; și
(*S*)-*N*-(5-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-4-izopropilfenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă;

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora.

40. Compusul conform revendicării 1, care este *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidin-4-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

41. Compusul conform revendicării 1, care este *N*-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil) pirimidin-4-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

42. Compusul conform revendicării 1, care este *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil) pirimidin-4-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

43. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-42, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient.

44. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 42, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea cancerului, opțional în care cancerul este selectat dintre cancer la sân, cancer colorectal, cancer pulmonar, cancer ovarian, și cancer pancreatic.