



MD/EP 3377488 T2 2023.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3377488 (13) T2

(51) Int. Cl.: *C07D 413/14* (2006.01.01)  
*A61K 31/423* (2006.01.01)  
*A61K 31/428* (2006.01.01)  
*A61K 31/4355* (2006.01.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01.01)  
*C07D 413/10* (2006.01.01)  
*C07D 413/12* (2006.01.01)  
*C07D 417/10* (2006.01.01)  
*C07D 263/57* (2006.01.01)  
*C07D 491/04* (2006.01.01)  
*C07D 498/04* (2006.01.01)  
*A61P 35/00* (2006.01.01)  
*A61P 31/12* (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

|  |  |
|--|--|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2018 0924</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.11.18</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16805690.1, 2016.11.18</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3377488, 2018.09.26</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201562257342 P; 201662332632 P; 201662385099 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.11.19; 2016.05.06; 2016.09.08</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US; US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2023, 2023.02.28</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 32/2022, 2022.08.10</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2018, 2018.11.30</p> |
| <p>(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(72) Inventatori: LI Jingwei, US; WU Liangxing, US; YAO Wenqing, US</p> <p>(73) Titular: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>  |  |

(54) Compuși heterociclici ca imunomodulatori

(57) Rezumat:

1

Sunt divulgați compuși cu Formula (I), metode de utilizare a compușilor ca imunomodulatori, și compoziții farmaceutice

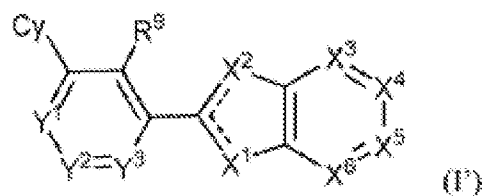
2

care cuprind asemenea compuși. Compușii sunt utili în tratarea, prevenirea sau

MD/EP 3377488 T2 2023.02.28

ameliorarea bolilor sau tulburărilor cum ar fi cancerul sau infecțiile.

Revendicări: 16



#### (54) Heterocyclic compounds as immunomodulators

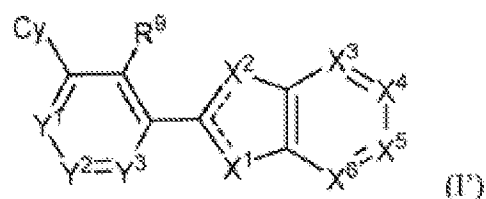
(57) Abstract:

1

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

Claims: 16

2



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

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

**BAZELE INVENȚIEI**

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

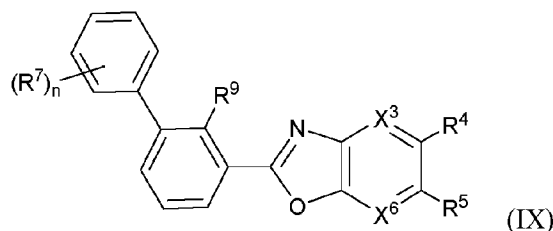
15 Moartea celulară programată 1 (PD-1), cunoscută de asemenea ca CD279, este un receptor de suprafață celulară exprimat pe celulele T activate, celulele T ucigașe naturale, celulele B, și macrofage (Greenwald și colab, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki și Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201).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

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

45 Câteva linii de dovezi din studiile preclinice pe animale au indicat că PD-1 și liganzii săi reglează negativ răspunsurile imune. S-a arătat că șoarecii cu deficiență de PD-1 dezvoltă glomerulonefrită de tip lupus și cardiomiopatie dilatată (Nishimura și colab., Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura și colab., Science 2001, 291:319-322). Utilizând un model LCMV de infecție cronică, s-a arătat că interacțiunea PD-1/PD-L1 inhibă activarea, expansiunea și achiziția de funcții efectoare ale celulelor T CD8 specifice virusului (Barber și colab, Nature 2006, 439, 682-7). Împreună, aceste date susțin dezvoltarea unei abordări terapeutice de a bloca cascada de semnalizare inhibitorie mediată de PD-1 pentru un răspuns al celulelor T sporit sau „de salvare”. Corespunzător, există o necesitate pentru noi compuși care blochează interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1. În continuare se face referire la WO2013/033901.

**REZUMAT**

Prezentă invenție furnizează, *inter alia*, un compus cu Formula (IX):



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

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

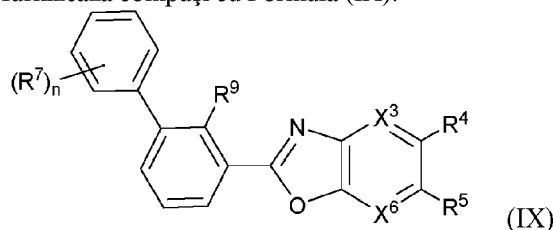
Prezenta invenție mai furnizează un compus al invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, sau o compoziție a invenției pentru utilizare într-o metodă de inhibare a interacțiunii proteină/proteină PD-1/PD-L1 *in vitro*.

Prezenta divulgare mai furnizează un compus al invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, pentru utilizare în metode pentru tratarea unei boli sau tulburări la un pacient cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus al invenției, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau dintr-un stereoizomer al acestuia.

## DESCRIERE DETALIATĂ

### I. Compuși

Prezenta invenție furnizează compuși cu Formula (IX):



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

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

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

R<sup>9</sup> este CH<sub>3</sub> sau CN;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, 4-10 membered heterocicloalchil, C<sub>6-10</sub> aril-C<sub>1-4</sub> alchil-, C<sub>3-10</sub> cicloalchil-C<sub>1-4</sub> alchil-, (heteroaril cu 5-14 membri)-C<sub>1-4</sub> alchil-, (4-10 membered heterocicloalchil)-C<sub>1-4</sub> alchil-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care the C<sub>1-6</sub> alchil, C<sub>2-6</sub> alchenil, C<sub>2-6</sub> alchilul, C<sub>6-10</sub> aril, C<sub>3-10</sub> cicloalchil, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>- ai R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>, cu condiția ca cel puțin unul dintre R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> este altul decât H;

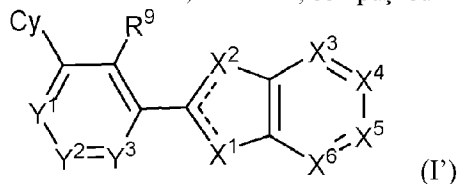
sau doi substituenți R<sup>7</sup> adiacenți pe inelul fenil, luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați, formează un inel fenil fuzionat, un inel heterocicloalchil cu 5 până la 7 membri fuzionat, un inel heteroaril cu 5 sau cu 6 membri fuzionat sau un inel cicloalchil C<sub>5-6</sub> fuzionat,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

fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchilul C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, (heteroaril cu 5-10 membri)-C<sub>1-4</sub> alchil-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchilul C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4</sub>- ai R<sup>a</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>d</sup>;

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

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

Prezenta divulgare de asemenea descrie, *inter alia*, compuși cu Formula (I):



- 40 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, în care:
- unul dintre X<sup>1</sup> și X<sup>2</sup> este O sau S și celălalt dintre X<sup>1</sup> și X<sup>2</sup> este N, CR<sup>1</sup> sau CR<sup>2</sup>;
- X<sup>3</sup> este N sau CR<sup>3</sup>;
- X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;
- 45 X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;
- X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;
- cel puțin unul dintre X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> este N;
- Y<sup>1</sup> este N sau CR<sup>8a</sup>;
- Y<sup>2</sup> este N sau CR<sup>8b</sup>;
- 50 Y<sup>3</sup> este N sau CR<sup>8c</sup>;
- Cy este aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5 până la 14 membri, sau heterocicloalchil cu 4 până la 10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți R<sup>7</sup> selectați în mod independent;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  și  $R^{8c}$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-4-}$ , aril  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4-}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4-}$ , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4-}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , halo, CN,  $OR^{10}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ ,  $NH_2$ ,  $-NHR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{10}$ ,  $NHOR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $OC(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $C(=NR^{10})R^{10}$ ,  $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $S(O)_2R^{10}$ , și  $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ , în care fiecare  $R^{10}$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-4-}$ , aril  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4-}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4-}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4-}$ , în care alchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-}$ , aril  $C_{6-10}$ , aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4-}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil  $C_{1-4-}$ , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil  $C_{1-4-}$  ai  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10}$  și  $R^{8c}$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

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

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

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

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

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

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

heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>a</sup> sunt fiecare substituții opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R<sup>d</sup>;

5 fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, halo, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>d</sup> sunt fiecare substituții opțional cu 1-3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

15 fiecare substituent R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;

20 în care alchil C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>b</sup> sunt fiecare substituții suplimentar opțional cu 1-3 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

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

45 fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>g</sup> sunt fiecare substituții opțional cu 1-3 substituenți R<sup>p</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, halo, CN, NHOR<sup>r</sup>, OR<sup>r</sup>, SR<sup>r</sup>, C(O)R<sup>r</sup>, C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, C(O)OR<sup>r</sup>, OC(O)R<sup>r</sup>, OC(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NHR<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)OR<sup>r</sup>, C(=NR<sup>r</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NR<sup>r</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NOH)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NCN)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, S(O)R<sup>r</sup>, S(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup> și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>p</sup> sunt substituții opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>q</sup>;

sau orice doi substituenți  $R^a$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5-6 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4-7}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4-7}$ , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4-7}$ , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4-7}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , halo, CN,  $OR^i$ ,  $SR^i$ ,  $NHOR^i$ ,  $C(O)R^i$ ,  $C(O)NR^iR^i$ ,  $C(O)OR^i$ ,  $OC(O)R^i$ ,  $OC(O)NR^iR^i$ ,  $NHR^i$ ,  $NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)R^i$ ,  $NR^iC(O)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(O)OR^i$ ,  $C(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$ ,  $S(O)R^i$ ,  $S(O)NR^iR^i$ ,  $S(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2R^i$ ,  $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ , și  $S(O)_2NR^iR^i$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5-6 membri, aril  $C_{6-10}$ -alchil  $C_{1-4-7}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4-7}$ , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil  $C_{1-4-7}$ , și (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil  $C_{1-4-7}$  ai  $R^h$  sunt fiecare substituți suplimentar opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^j$  selectați în mod independent dintre cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , halo, alchil  $C_{1-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , CN,  $NHOR^k$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NHR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $C(=NR^k)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, alchenil  $C_{2-4}$ , alchinil  $C_{2-4}$ , haloalchil  $C_{1-4}$ , și haloalcoxi  $C_{1-4}$  ai  $R^j$  sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;

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

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

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

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

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

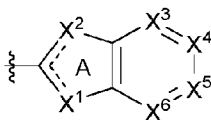
sau orice doi substituenți  $R^k$  împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

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

fiecare  $R^e$ ,  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^o$  sau  $R^p$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, haloalchil  $C_{1-4}$ , alchenil  $C_{2-4}$ , și alchinil  $C_{2-4}$ , în care alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , aril  $C_{6-10}$ , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, alchenil  $C_{2-4}$ , și alchinil  $C_{2-4}$  ai  $R^e$ ,  $R^i$ ,  $R^k$ ,  $R^o$  sau  $R^p$  sunt fiecare substituți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți  $R^q$ ;

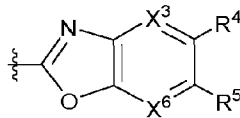
fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent dintre OH, CN,  $-COOH$ ,  $NH_2$ , halo, haloalchil  $C_{1-6}$ , alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchiltio  $C_{1-6}$ , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil  $C_{3-6}$ ,  $NHR^{12}$ ,  $NR^{12}R^{12}$ ,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

-----  
este o singură legătură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A ca fiind aromatic;  
când radicalul

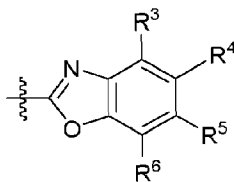


din Formula (I') este 2-benzoxazolil substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați în mod independent dintre metil, etil, izopropil, metoxi, Cl, Br, și fenil, Cy nu este 4H-1,2,4-triazol-4-il, 5-metil-2-benzoxazolil sau 2-oxopiperolidinil substituit cu -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)Oalchil C<sub>1-2</sub> sau -C(O)Cl; și compusul nu este 1-[3-(6-cloro-2-benzoxazolil)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-piridinil]-4-piperidinamină.

5 În unele realizări, radicalul:



este:



10 în care substituenții R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> sunt cum s-au definit aici și în revendicări.

În unele realizări, R<sup>3</sup> și R<sup>5</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, X<sup>3</sup> este CH, R<sup>5</sup> este CH și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>.

În unele realizări, R<sup>9</sup> este CN.

În unele realizări, R<sup>9</sup> este CH<sub>3</sub> sau CN. În unele realizări, R<sup>9</sup> este CH<sub>3</sub>. În unele realizări, R<sup>9</sup> este CN.

15 În unele realizări, R<sup>7</sup> și R<sup>8</sup> sunt fiecare H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, X<sup>6</sup> este CH, R<sup>5</sup> este H, și X<sup>3</sup> este N.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, X<sup>3</sup> este N, R<sup>5</sup> este H, și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>. În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, X<sup>3</sup> este CH și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>. În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>4</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> substituit cu R<sup>b</sup>. În anumite realizări, R<sup>b</sup> este NHR<sup>c</sup> sau NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În unele realizări, R<sup>b</sup> este NHR<sup>c</sup>. În unele realizări, R<sup>b</sup> este NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-il, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-il, (R)-2-carboxipiperidin-1-il sau 2-carboxipiperidin-1-il.

În alte realizări, R<sup>4</sup> este alchil C<sub>1-4</sub>substituit cu R<sup>d</sup>. I.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>4</sup> este -CH<sub>2</sub>R<sup>b</sup>. În anumite realizări, R<sup>b</sup> este NHR<sup>c</sup> sau NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În unele realizări, R<sup>b</sup> este NHR<sup>c</sup>. În unele realizări, R<sup>c</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu 1 substituent R<sup>d</sup>. În unele realizări, R<sup>b</sup> este NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent. În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează un heterocicloalchil cu 6 membri substituit cu 1 substituent R<sup>h</sup>. În alte realizări, R<sup>b</sup> este 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-il, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-il, (R)-2-carboxipiperidin-1-il sau 2-carboxipiperidin-1-il.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>4</sup> este 2-hidroxiethylaminometil, 2-hidroxiethyl(metil)aminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (cianometil)aminometil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau 2-carboxipiperidin-1-ilmetil. În alte realizări, R<sup>4</sup> este 2-hidroxiethylaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil. În alte realizări, R<sup>4</sup> este 2-hidroxiethylaminometil. În alte realizări, R<sup>4</sup> este 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil. În alte realizări, R<sup>4</sup> este 2-hidroxiethylaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (3-cianofenil)metoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 2-morfolino-4-iletoxi sau piridin-2-ilmetoxi.

În unele realizări, R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> sunt fiecare în mod independent 2-hidroxiethylaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (3-cianofenil)metoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 2-morfolino-4-iletoxi sau piridin-2-ilmetoxi.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>6</sup> este H, halo sau CH<sub>3</sub>.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>6</sup> este H sau CH<sub>3</sub>.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>6</sup> este H.

În unele realizări ale compușilor cu Formula IX, R<sup>6</sup> este CH<sub>3</sub>.

50 Este de apreciat în continuare că, anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul de realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură

realizare (în timp ce realizările sunt destinate a fi combinate dacă sunt scrise în multiple forme dependente). Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

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 include fiecare și fiecare subcombinație individuală a elementelor unor astfel de grupuri și intervale. De exemplu, termenul „alchil C<sub>1-6</sub>” este destinat specific să divulge individual (fără limitare) metil, etil, alchil C<sub>3</sub>, alchil C<sub>4</sub>, alchil C<sub>5</sub> și alchil C<sub>6</sub>.

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

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

Termenul „substituit” înseamnă că un atom sau grup de atomi înlocuiesc formal hidrogenul ca „substituent” atașat la o altă grupare. Termenul „substituit”, dacă nu este indicat 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. Expresia „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<sub>n-m</sub>” indică un interval care include obiectivele finale, în care n și m sunt întregi și indică numărul de atomi de carbon. Exemplele includ C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> și altele asemenea.

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<sub>n-m</sub>”, se referă la o grupare alchil având de la n până la m atomi de carbon. O grupare alchil corespunde formal cu un alcan cu o legătură C-H înlocuită cu punctul de atașare al grupării alchil la restul compusului. În unele realizări, gruparea alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de la 1 până la 4 atomi de carbon, de la 1 până la 3 atomi de carbon, sau 1 până la 2 atomi de carbon. Exemplele de radicali alchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări chimice cum ar fi metil, etil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil, *tert*-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 „alchilen C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchenil având de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, radicalul alchenil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchenil includ, dar nu sunt limitate la, etenil, *n*-propenil, izopropenil, *n*-butenil, *sec*-butenil și altele asemenea.

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

Termenul „alchilen”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare de legătură alchil divalentă. O grupare alchilen corespunde formal cu un alcan cu două legături C-H înlocuite cu punctele de atașare ale grupării alchilen la restul compusului. Termenul „alchilen C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alchilen având de la n până la m atomi de carbon. Exemplele de grupări alchilen includ, dar nu

sunt limitate la, etan-1,2-diil, propan-1,3-diil, propan-1,2-diil, butan-1,4-diil, butan-1,3-diil, butan-1,2-diil, 2-metil-propan-1,3-diil și altele asemenea.

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

Termenul „amino” se referă la o grupare cu formula -NH<sub>2</sub>.

Termenul „carbamil” se referă la o grupare cu formula -C(O)NH<sub>2</sub>.

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

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

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

Termenul „haloalkil” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare alkil în care unul sau mai mulți dintre atomii de hidrogen au fost înlocuiți cu un atom de halogen. Termenul „haloalkil C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare alkil C<sub>n-m</sub> având de la n până la m atomi de carbon și de la cel puțin unul până la {2(n to m)+1} atomi de halogen, care pot fi aceiași sau diferiți. În unele realizări, atomii de halogen sunt atomi fluoro. În unele realizări, gruparea haloalkil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalkil includ CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> și altele asemenea. În unele realizări, gruparea haloalkil este o grupare fluoroalkil.

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

Termenul „oxo” se referă la un atom de oxigen ca substituent divalent, 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 „aromatic” se referă la un carbociclu sau heterociclu având unul sau mai multe inele polinesaturate care au caracter aromatic (*adică*, au (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 fuzionate). Termenul „aril C<sub>n-m</sub>” se referă la o grupare aril având de la n până la m atomi de carbon în inel. Grupările aril includ, de exemplu, fenil, naftil, indanil, indenil și altele asemenea. În unele realizări, grupările aril au de la 6 până la aproximativ 10 atomi de carbon. În unele realizări grupările aril au 6 atomi de carbon. În unele realizări grupările aril au 10 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea aril este naftil.

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

2,6-naftiridină), indolil, benzotiofenil, benzofuranil, benzizoxazolil, imidazo[1,2-*b*]tiazolil, purinil, și altele asemenea.

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

Termenul „cicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un sistem inelar hidrocarbură nearomatic (monociclic, biciclic sau policiclic), incluzând grupări alchil și alchenil ciclizate. Termenul „cicloalchil C<sub>n-m</sub>” se referă la un cicloalchil care are de la n până la m membri atomi de carbon în inel. Grupările cicloalchil pot include grupări mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate) și spirocicluri. Grupările cicloalchil pot avea 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon care formează inelul (C<sub>3-7</sub>). În unele realizări, gruparea cicloalchil are 3 până la 6 membri în inel, 3 până la 5 membri în inel, sau 3 până la 4 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C<sub>3-6</sub>. Atomii de carbon care formează inelul unei grupări cicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido. Grupările cicloalchil includ de asemenea cicloalchilidene. În unele realizări, cicloalchilul este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil. De asemenea incluși în definiția cicloalchilului sunt radicali care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (*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 aromatic fuzionat. Exemplele de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbomil, norpinil, norcamil, biciclo[1,1,1]pentanil, biciclo[2,1,1]hexanil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea cicloalchil este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

Termenul „heterocicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un inel sau sistem inelar nearomatic, care poate conține opțional una sau mai multe grupări alchenilen 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 monociclice heterocicloalchil 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). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este o grupare monociclică având 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. Atomii de carbon care formează inelul și heteroatomii unei grupări heterocicloalchil pot fi opțional oxidați pentru a forma o grupare oxo sau sulfido sau altă legătură oxidată (*de exemplu*, C(O), S(O), C(S) sau S(O)<sub>2</sub>, N-oxid *etc.*) sau un atom de azot poate fi cuaternizat. Gruparea heterocicloalchil poate fi atașată printr-un atom de carbon care formează inelul sau printr-un heteroatom care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 3 legături duble. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 legături duble. De asemenea incluși în definiția heterocicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (*adică*, având o legătură în comună cu) cu inelul heterocicloalchil, *de exemplu*, derivați benzo sau tienil de piperidină, morfolină, azepină, *etc.* O grupare heterocicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul aromatic fuzionat. Exemplele de grupări heterocicloalchil includ azetidini, azepanil, dihidrobenzofuranil, dihidrofuranil, dihidropiranil, morfolino, 3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecanil, 1-oxa-8-azaspiro[4,5]decanil, piperidinil, piperazinil, oxopiperazinil, piranil, pirolidinil, chinuclidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, 1,2,3,4-tetrahidrochinolinil, tropanil, și tiomorfolino.

În anumite locuri, definițiile sau realizările se referă la inele specifice (de exemplu, un inel azetidină, un inel piridină, *etc.*). Dacă nu este indicat 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 în orice poziție a inelului, în timp ce un inel azetidină-3-il este atașat la poziția 3.

Compușii descriși aici pot fi asimetrici (*de exemplu*, având unul sau mai mulți stereocetri). Toți stereoisomerii, cum ar fi enantiomerii și diastereomerii, sunt intenționați dacă nu este indicat altfel. Compușii prezentei invenții care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme optice active sau racemice. Metodele de cum se prepară formele optice active din materii prime inactive optice

sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluție de amestecuri racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Mulți izomeri geometrici de olefine, legături duble C=N și altele asemenea pot fi de asemenea prezenți în compușii descriși aici, și toți astfel de izomeri stabili sunt avuți în vedere în prezenta invenție. Izomerii geometrici *cis* și *trans* ai compușilor din prezenta invenție sunt descriși și pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate.

Rezoluția de amestecuri racemice ale compușilor poate fi efectuată prin oricare din numeroasele metode cunoscute în domeniu. O metodă include recristalizarea fracțională utilizând un acid cu rezoluție chirală care este un acid organic activ optic, care formează sare. Agenții de rezoluție 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  $\beta$ -camforsulfonic. Alți agenți de rezoluție adecvați pentru metodele de cristalizare fracțională includ formele pure stereoisomeric de  $\alpha$ -metilbenzilamină (*de exemplu*, formele S și R, sau formele pure diastereomeric), 2-fenilglicinol, norefedrină, efedrină, N-metilefedrină, ciclohexiletilamină, 1,2-diaminociclohexan și altele asemenea.

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

În unele realizări, compușii invenției au configurație (R). În alte realizări, compușii au configurație (S). La compușii cu mai mult de un centru chiral, fiecare din centrul chiral ai compusului poate fi în mod independent (R) sau (S), dacă nu este indicat altfel.

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

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

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

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

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

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile 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.

5 Prezentă invenție include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Termenul „săruri acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compușilor divulgați în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acid sau bazic existent la forma sa de sare. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri acidice minerale sau organice de resturi bazice cum ar fi amine; săruri alcaline sau organice de resturi acidice cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție includ săruri netoxice ale compusului părinte formate, de exemplu, din acizi anorganici sau organici netoxici. 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 acidice sau bazice libere ale acestor compuși cu o cantitate stoechiometrică de bază sau acid adecvate în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două; în general, mediul neapós cum ar fi eterul, acetatul de etil, alcoolii (de exemplu, metanol, etanol, izopropanol sau butanol) sau acetonitrilul (MeCN) este preferat. Liste 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.

## II. Sinteză

Compuși invenției, incluzând sărurile 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.

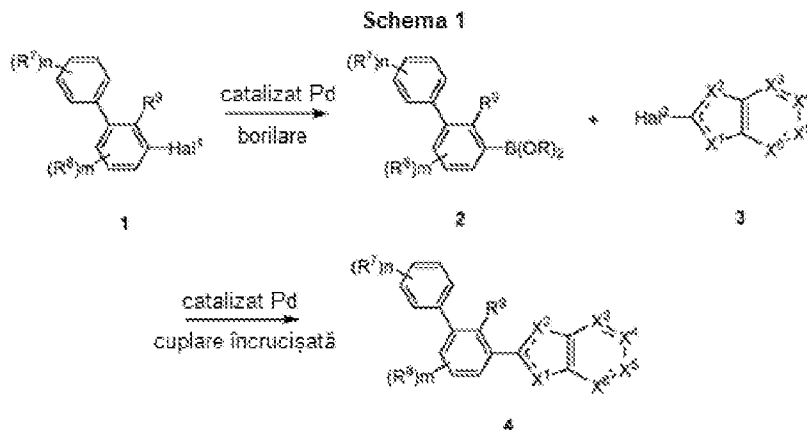
25 Reacțiile pentru prepararea compușilor invenției pot fi efectuate într-un solvent adecvat care poate fi cu ușurință selectat de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nereactivi cu materiile prime (reactanți), intermediarii sau produsele la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

30 Prepararea compușilor invenției poate implica protejarea și deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea pentru protejarea și deprotejarea, 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, a 6-a ed. (Wiley, 2007); Petrusson și colab., „Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry”, J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; și Wuts și colab., Protective Groups in Organic Synthesis, ed. a 4-a, (Wiley, 2006).

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

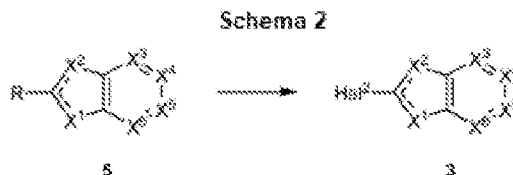
45 Schemele de mai jos furnizează o ghidare generală în legătură cu prepararea compușilor invenției. O persoană calificată în domeniu ar înțelege că preparările prezentate în Scheme pot fi modificate sau optimizate utilizând cunoștințe generale de chimie organică pentru a prepara diferiți compuși ai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

50 Compușii cu Formula (I'), Formula (I) pot fi preparați, de exemplu, utilizând un procedeu cum s-a ilustrat în Schemele 1-9.



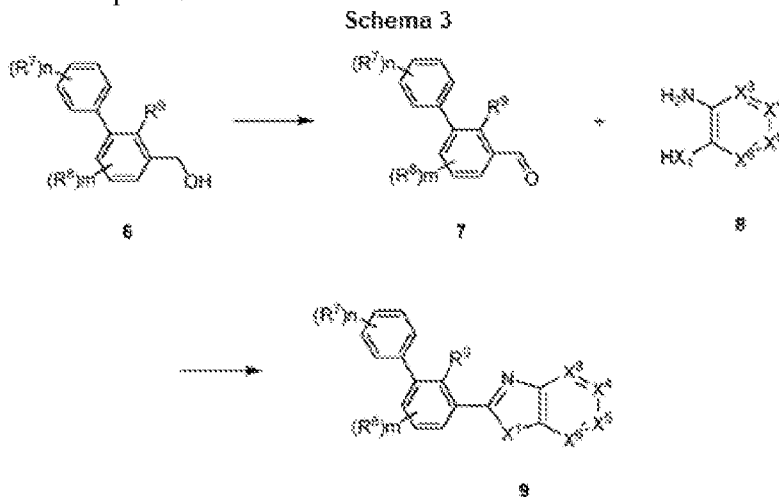
Compușii cu formula 4 pot fi preparați în conformitate cu Schema 1. Gruparea halo (de exemplu, Hal<sup>1</sup> = Cl, Br sau I) a compușilor bifenil 1 poate fi convertită la esterii boronici corespunzători 2 sub condiții standard [de exemplu, bis(pinacolato)diboron în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi, tetrakis(trifenilfosfin) paladiu(0), acetat de paladiu(II)]. Cuplarea boronaților 2 cu heterociclurile halogenate 3 (Hal<sup>2</sup> = I, Br sau Cl) sub condiții de cuplare Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze adecvate) poate da compușii hetero-biciclici 4.

5



Compușii biciclici halogenați 3 (Hal<sup>2</sup> = I, Br sau Cl) pot fi preparați în conformitate cu Schema 2. Compușii biciclici 5 (de exemplu, R = SiR'<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> etc.) pot fi tratați cu electrofile adecvate sub condiții adecvate (de exemplu, o combinație a unei surse de halogen cum ar fi N-iodosuccinimidă cu o sursă de fluorură când R este SiR'<sub>3</sub>, sau o combinație a unei surse de halogen cum ar fi iod cu alchil nitrit când R este NH<sub>2</sub>) pentru a da compusul 3.

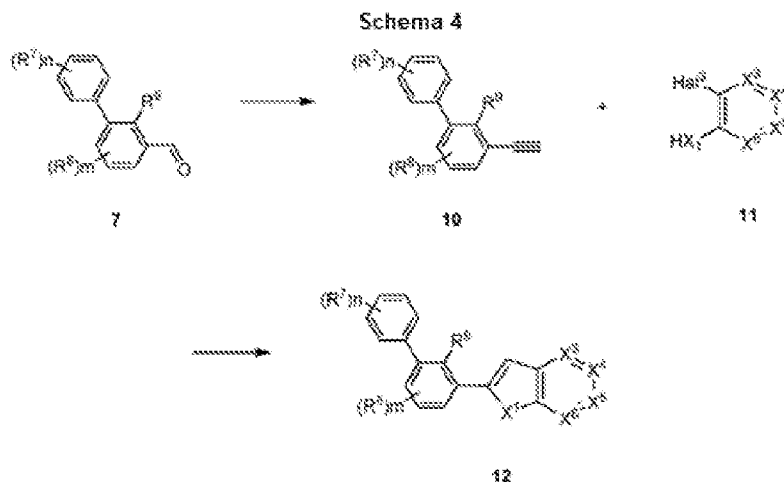
10



15

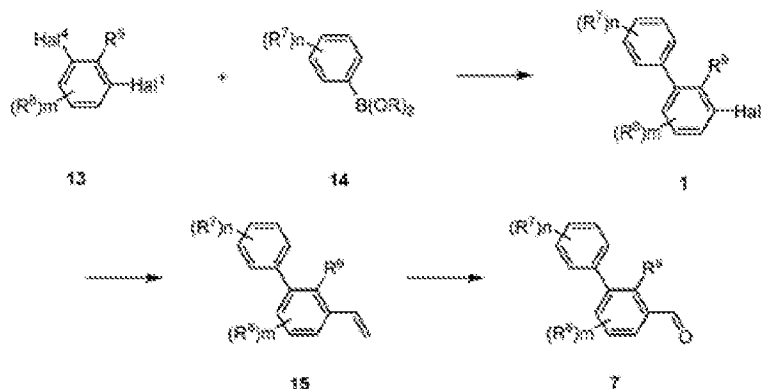
Compușii cu Formula 9 pot fi preparați în conformitate cu Schema 3. Gruparea hidroxil metilen a compușilor bifenil substituiți 6 poate fi oxidată la alchida corespunzătoare 7 utilizând condiții de oxidare standard incluzând dar fără a se limita la oxidare Dess-Martin, oxidare de tip Swern. Se ciclizează alchidele 7 cu heteroaminele ciclice 8 (de exemplu, X<sup>1</sup> = O sau S) sub temperatură adecvată și opțional în prezența unui acid Lewis (de exemplu, Zn(OTf)<sub>2</sub>) pentru a forma un intermediar ciclizat care poate fi apoi oxidat (de exemplu, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzochinonă ca oxidant) pentru a da compușii biciclici aromatici 9.

20



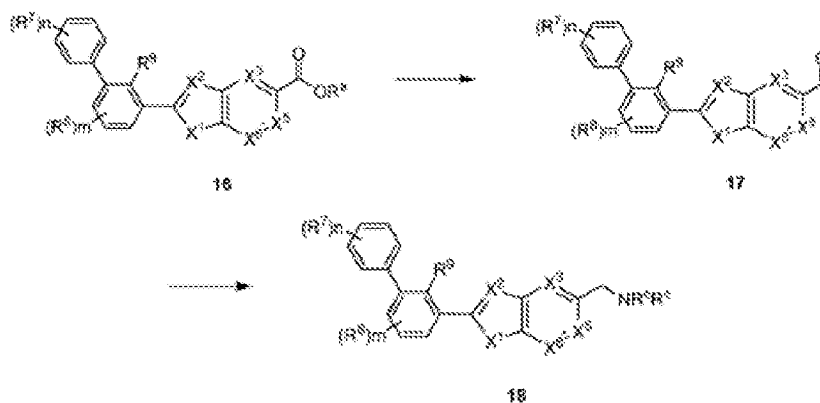
Compușii cu formula **12** pot fi preparați în conformitate cu **Schema 4**. Gruparea alchidă a compușilor bifnil substituiți **7** poate fi convertită la alchina terminală corespunzătoare **10** sub condiții de omologare Seyferth-Gilbert utilizând diazo-2-oxopropilfosfonat de dimetil (cunoscut de asemenea ca reactiv Bestmann-Ohiro) în condiții bazice (de exemplu,  $K_2CO_3$  în MeOH). Alchinele terminale **10** pot reacționa cu halidele heterociclice **11** (de exemplu,  $Hal^3 = Cl, Br, I$ ;  $X^1 = O$  sau  $S$ ) sub condiții de cuplare Sonogashira standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, sare de cupru(I) și o bază adecvată cum ar fi trietilamină sau piridină) pentru a forma un intermediar alchină urmat de o ciclizare intramoleculară *in situ* pentru a da compușii hetero-biciclici **12**.

Schema 5



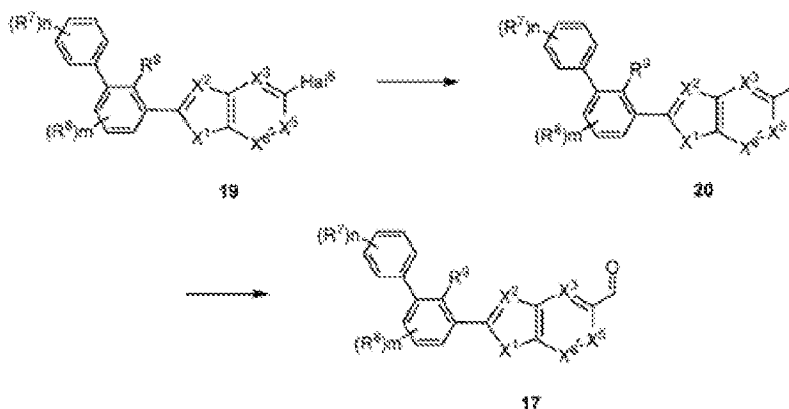
Aldehida cu Formula **7** poate fi de asemenea preparată în conformitate cu **Schema 5**. Gruparea  $Hal^4$  (de exemplu,  $Hal^4 = I$  sau  $Br$ ) a benzenelor substituite **13** se poate cupla selectiv cu esterul fenil boronic substituit **14** sub cuplare Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze adecvate) pentru a produce compușii biaryl **1**. Compușii biaryl **1** pot fi convertiți la compuși biaryl substituiți cu vinil **15** sub condiții de cuplare Suzuki standard. Gruparea vinil din compușii biaryl **15** poate fi clivată oxidativ pentru a forma alchidă **7** sub condiții de dihidroxilare apoi sub condiții de clivare *in situ* (de exemplu,  $NaIO_4$  în prezența unei cantități catalitice de  $OsO_4$ ). Alternativ, compușii biaryl **1** pot fi convertiți la intermediari organometalici prin schimb metal-halogen urmat de stingerea cu dimetilformamidă (DMF) la temperatură scăzută pentru a da alchidă **7**.

Schema 6



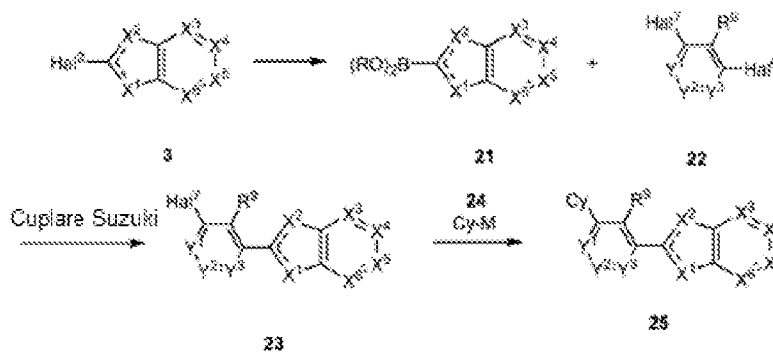
Compușii heteroaril cu Formula 18 pot fi preparați în conformitate cu **Schema 6**. Esterii heteroaril **16** pot fi reduși la aldehida **17** printr-o secvență de reducere (de exemplu,  $\text{LiAlH}_4$  sau  $\text{LiBH}_4$  ca reactivi de reducere) apoi de oxidare (de exemplu, periodinan Dess-Martin ca oxidant). Apoi aldehida **17** reacționează cu o varietate de amine sub condiții de aminare reductivă standard (de exemplu, triacetoxiborohidruță de sodiu sau cianoborohidruță de sodiu ca reactivi de reducere) pentru a genera compușii cu Formula 18.

Schema 7



Alternativ, aldehida **17** poate fi de asemenea preparată din halidele heteroaril **19** (de exemplu,  $\text{Hal}^3 = \text{Cl}, \text{Br}$  sau  $\text{I}$ ) cum s-a evidențiat în **Schema 7**. Gruparea halo din compușii **19** poate fi convertite la grupări vinil, formând olefinele **20**, sub condiții de cuplare Suzuki standard (de exemplu, pinaco ester de acid vinilboronic în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze adecvate). Grupările vinil din compușii **20** pot fi clivate oxidativ cu  $\text{NaIO}_4$  în prezența unei cantități catalitice de  $\text{OsO}_4$  pentru a forma aldehydele **17**.

Schema 8

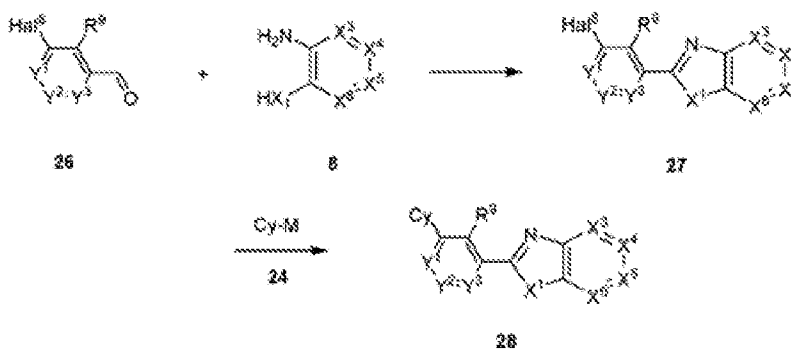


15

Compușii cu Formula 25 pot fi preparați utilizând proceduri cum s-a evidențiat în **Schema 8**. Gruparea halo (de exemplu,  $\text{Hal}^2 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) a compușilor heteroaril **3** poate fi convertită la esterii boronici **21** sub condiții standard [de exemplu, în prezența de bis(pinacolato)diboron și a unui

catalizator de paladiu, cum ar fi, tetrakis(trifenilfosfin) paladiu(0), acetat de paladiu(II)]. Cuplarea selectivă a boronaților **21** cu halidele aril **22** (de exemplu, Hal<sup>6</sup> = Cl, Br, I) sub condiții de cuplare Suzuki adecvate (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze adecvate) poate da compuşii biciclici **23**. Halogenura (de exemplu, Hal<sup>7</sup> = Cl, Br, I) din compusul **23** poate fi cuplată la compuşii cu Formula **24**, în care M este un acid boronic, ester boronic sau un metal substituit adecvat [de exemplu, M este B(SAU)<sub>2</sub>, Sn(Alchil)<sub>4</sub>, sau Zn-Hal], sub condiții de cuplare Suzuki (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze adecvate) sau sub condiții de cuplare Stille (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu), sau sub condiții de cuplare Negishi (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu) pentru a da derivați cu Formula **25**. Alternativ, compusul **24** poate fi o amină ciclică (unde M este H și atașat la un azot amină în inelul Cy) și cuplarea halogenurii aril **23** cu amina ciclică **24** poate fi efectuată sub condiții de aminare Buchwald (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu și a unei baze cum ar fi terț-butoxidul de sodiu).

Schema 9



Compușii cu Formula **28** pot fi preparați utilizând procedurile cum s-a evidențiat în Schema **9**. Ciclizarea aldehidei **26** cu heteroaminele ciclice **8** (de exemplu, X<sup>1</sup> = O sau S) urmată de oxidare sub condiții similare cum s-a descris în Schema **3** poate da compuşii biciclici aromatici **27**. Cuplare halidelor aril **27** cu compuşii **24** poate fi obținută sub condiții similare cum s-a descris în Schema **8** pentru a da compuşii cu Formula **28**.

### III. Utilizările compușilor

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

Compușii din prezenta divulgare inhibă interacțiunea proteină/proteină PD-1/PD-L1, conducând la o blocare a căii PD-1. Blocarea PD-1 poate ameliora răspunsul imunitar la celulele canceroase și bolile infecțioase la mamifere, inclusiv la oameni. În unele realizări, prezenta divulgare furnizează compușii invenției pentru utilizare în tratamentul unui individ sau un pacient *in vivo* utilizând un compus cu Formula (IX), sau o sare sau stereoizomer al acestuia astfel încât creșterea tumorilor canceroase este inhibată. Un compus cu Formula (IX), sau o sare sau stereoizomer al acestuia, poate fi utilizat pentru a inhiba creșterea tumorilor canceroase. Alternativ, un compus cu Formula (IX), sau o sare sau stereoizomer al acestuia, poate fi utilizat în conjuncție cu alți agenți sau tratamente standard ale cancerului, cum s-a descris mai jos. Într-o realizare, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru inhibarea creșterii celulelor tumorale *in vitro*. Metoda include punerea în contact a celulelor tumorale *in vitro* cu un compus cu Formula (IX), sau cu o sare sau stereoizomer al acestuia. Într-o altă realizare, prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru inhibarea creșterii celulelor tumorale la un individ sau un pacient. Metoda

include administrarea la individul sau pacientul care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (IX), sau o sare sau un stereoizomer al acestuia.

În unele realizări, sunt furnizați aici compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea cancerului. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (IX), sau dintr-o sare a acestuia. Exemplele de cancer le include pe cele ale căror creștere poate fi inhibată utilizând compuși din divulgare și cancer care de obicei răspund la imunoterapie.

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

Exemplele de cancer care sunt tratabile utilizând compușii din prezenta divulgare includ, dar nu se limitează la, cancer osos, cancer pancreatic, cancer la piele, cancer de cap sau gât, melanom malign cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer 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 tiroide, cancer al glandei paratiroide, 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 de copilărie, limfom limfocitar, cancer de vezică, cancer al rinichiului sau uretrei, carcinom de pelvis renal, neoplasm al sistemului nervos central (CNS), limfom primar al CNS, angiogeneză tumorală, tumoare la șira spinării, gliom de stem cerebral, adenom pituitar, sarcom Kaposi, cancer epidermoid, cancer cu celule scuamoase, limfom cu celule T, cancer induse de mediu incluzându-le pe cele induse de azbest, și combinații le cancerelor menționate. Compușii din prezenta divulgare sunt de asemenea utili pentru tratamentul cancerelor metastatice, în special a cancerelor metastatice care exprimă PD-L1.

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

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

Blocarea căii PD-1 cu compuși din prezenta divulgare poate fi de asemenea utilizată pentru tratarea infecțiilor cum ar fi infecțiile virale, bacteriene, cu fungi și cu paraziți. Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor cum ar fi infecțiile virale. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (IX), sau dintr-o sare a acestuia. Exemple de virusuri care determină infecții tratabile cu compuși și compoziții pentru utilizare în metodele din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la, virusul imunodeficienței umane, virusul papiloma uman, gripă, virusurile de hepatită A, B, C sau D, adenovirus, poxvirus, virusuri herpes simplex, citomegalovirus uman, virusul sindromului respirator acut sever, virusul ebola, și virusul pojarului. În unele realizări, virusurile care determină infecții tratabile cu compuși și compoziții pentru utilizare în metodele din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limite la, hepatită (A, B, sau C), virusul herpes (de exemplu, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, și CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, virus gripal, flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sinctial respirator, mumpsvirus, rotavirus, virusul pojarului, virusul rubeolei, parvovirus, virusul vaccinia, virusul HTLV, virusul dengue, papilomavirus, virusul moluscum, poliovirus, virusul rabiei, virusul JC și virusul encefalitei arbovirale.

Prezenta divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor bacteriene. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (IX), sau dintr-o sare a acestuia. Exemple

nelimitative de bacterii patogene care determină infecții tratabile cu compuși pentru utilizare în metodele din divulgare includ clamidia, bacteria rickettsial, micobacteria, stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi și conococi, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difterie, salmonela, bacili, holera, tetanus, botulism, antrax, ciură, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

5 Prezentă divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea infecțiilor cu fungi. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (IX), sau dintr-o sare a acestuia. Exemple nelimitative de fungi patogeni care determină infecții tratabile cu compuși și compoziții pentru utilizare în metodele din divulgare includ Candida (albicansi, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus

10 neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum.

Prezentă divulgare furnizează compuși și compoziții pentru utilizare într-o metodă pentru

15 tratarea infecțiilor cu paraziți. Metoda include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (IX), sau dintr-o sare a acestuia. Exemple nelimitative de paraziți patogeni care determină infecții tratabile cu compuși și compoziții pentru utilizare în metodele din divulgare includ Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Tripanosoma brucei, Tripanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, și

20 Nippostrongylus brasiliensis.

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

Exprimarea „cantitate eficientă terapeutic” se referă la cantitatea de compus activ sau agent

25 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 mai departe a patologiei și/sau simptomatologiei); și (2) ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează

30 patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, inversarea patologiei și/sau simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

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

### Terapii de combinație

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

45 Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori de enzimă/proteină/receptori pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancerul sau infecțiile. Exemplele de cancer includ tumori solide și tumori lichide, cum ar fi cancerul de sânge. Exemplele de infecții include infecții virale, infecții bacteriene, infecții cu fungi sau infecții cu paraziți. De exemplu, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru

50 tratamentul cancerului: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, kinază CaM, 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

55 divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți din următorii inhibitori pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinați cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului și infecțiilor includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau FGFR4), un inhibitor al JAK (JAK1 și/sau JAK2, de exemplu, ruxolitinib, baricitinib sau INCB39110), un inhibitor IDO (de exemplu, epacadostat și NLG919), un inhibitor TDO, un inhibitor PI3K-delta, un

inhibitor PI3K-gama, un inhibitor Pim, un inhibitor CSFIR, un receptort tirozin kinază TAM (Tyro-3, Axl, și Mer), un inhibitor de angiogeneză, un inhibitor al receptorului de interleukină și un antagonist receptor de adenozină sau combinații ale acestora.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 Compușii cu Formula (IX), sau sărurile acestora pot fi combinate cu un alt agent imunogenic, cum ar fi celulele canceroase, antigeni tumorali purificați (incluzând proteine recombinante, peptide, și moleculele carbohidrat), celule, și celule transfectate cu gene care codifică citokinele de stimulare imunitară. Exemple nelimitative de vaccinuri tumorale care pot fi utilizate includ peptide de antigeni melanomici, cum ar fi peptide de gp100, antigeni MAGE, Trp-2, MARTI și/sau tirozinaze, sau celule tumorale transfectate pentru a exprima citokina GM-CSF.

15 Compușii cu Formula (IX), sau sărurile acestora pot fi utilizați în combinație cu un protocol de vaccinare pentru tratamentul cancerului. În unele realizări, celulele tumorale sunt transduse pentru a exprima GM-CSF. În unele realizări, vaccinurile tumorale includ proteine din virusurile implicate în cancerul la om cum ar fi virusurile papiloma umane (HPV), virusurile de hepatită (HBV și HCV) și virusul sarcom herpes Kaposi (KHSV). În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu antigeni specifici tumorali cum ar fi proteinele de șoc termic izolate din țesutul tumoral însuși. În unele realizări, compușii cu Formula (IX), sau sărurile acestora pot fi combinate cu imunizarea celulelor dendritice pentru a activa răspunsuri anti-tumorale potente.

25 Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu peptide macrociclice bispecifice care țintesc celulele efectoare care exprimă receptorul alfa Fe sau gama Fe 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.

30 Compușii cu Formula (IX), sau sărurile acestora pot fi utilizați în combinație cu vaccinurile, pentru a stimula răspunsul imunitar la patogeni, toxine, și autoantigeni. Exemplele de patogeni pentru care aceasta abordare terapeutică poate fi în special utilă, includ patogeni pentru care nu există în prezent nici un vaccin eficient, sau patogeni pentru care vaccinurile convenționale sunt mai puțin decât complet eficiente. Aceștia includ, dar nu sunt limitați la, HIV, hepatită (A, B, & C), gripă, herpes, giardia, malarie, leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

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

45 Bacteriile patogene care determină infecții tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ, dar nu sunt limitate la, clamidia, bacteria rickettsial, micobacteria, stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi și conococi, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difterie, salmonela, bacili, holeră, tetanus, botulism, antrax, ciură, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

50 Fungii patogeni care determină infecții tratabile cu compușii și compozițiile din divulgare includ, dar nu sunt limitați la, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum.

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

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

#### ***IV. Formulare, 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 (IX), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau oricare din realizările acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este indicat tratamentul local sau sistemic și de zona ce urmează să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la mucoasa membranelor 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, intraperitoneală intramusculară sau prin injecție sau perfuzie; sau intracranială, de exemplu, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi sub forma unei singure doze bolus, sau poate fi, *de exemplu*, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioasă, agenții de îngroșare și altele asemenea pot fi necesare sau de dorit.

Această invenție include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, compusul din prezenta divulgare sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic sau excipienți. În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În fabricarea compozițiilor invenției, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător în formă de, *de exemplu*, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, 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 în formulare, de exemplu, aproximativ 40 mesh.

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

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

În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde celuloză microcristalină silicificată (SMCC) și cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări, aeluloza 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, monohidrat de lactoză, hidroxipropil metilceluloză și oxid de polietilenă. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză și hidroxipropil metilceluloză. În unele realizări, compoziția cuprinde cel puțin un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și celuloză microcristalină, monohidrat de lactoză și oxid de polietilenă. În unele realizări, compoziția cuprinde în plus stearat de magneziu sau dioxid de siliciu. În unele realizări, celuloza microcristalină este Avicel PH102™. În unele realizări, monohidratul de lactoză este Fast-flo 316™. În

unele realizări, hidroxipropil metilceluloza este hidroxipropil metilceluloză 2208 K4M (*de exemplu*, Methocel K4 M Premier™) și/sau hidroxipropil metilceluloză 2208 K100LV (*de exemplu*, Methocel K00LV™). În unele realizări, oxidul de polietilenă este oxid de polietilenă WSR 1105 (*de exemplu*, Poliox WSR 1105™).

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

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

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

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

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

45 Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformulată 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 egal de eficiente 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 din ingredientul activ din prezenta invenție.

50 Tabletele sau pilulele din prezenta invenție pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare rezultând avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula poate cuprinde o componentă de dozaj interior și una de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește să reziste la dezintegrarea din stomac și să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru un astfel de strat enteric sau acoperire, 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.

55 Formele lichide în care compușii și compozițiile prezentei invenții pot fi încorporați pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau

uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei din 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. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți adecvați acceptabili farmaceutic cum s-a descris *mai sus*. În unele realizări, 5 compozițiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compozițiile pot fi nebulizate prin utilizarea de gaze inerte. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o mască facială, cagulă, sau mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile soluții, suspensii, sau pulberi pot fi 10 administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtători convenționali. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, *de exemplu*, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselină albă, și altele asemenea. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, de 15 *exemplu*, glicerolmonostearat, PEG-glicerolmonostearat și alcool cetistearilic. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic și apă, adecvate în combinație cu alte componente cum ar fi, *de exemplu*, glicerol, hidroxietil celuloză, și altele asemenea. În unele realizări, formulările topice conțin cel puțin aproximativ 0,1, cel puțin aproximativ 0,25, cel puțin aproximativ 0,5, cel puțin aproximativ 1, cel puțin 20 aproximativ 2 sau cel puțin aproximativ 5 % din masa compusului invenției. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi de, *de exemplu*, 100 g care sunt opțional asociate cu instrucțiuni pentru tratamentul afecțiunii selectate, *de exemplu*, psoriazis sau altă afecțiune a pielii.

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

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

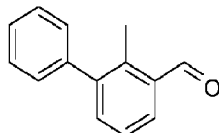
Dozajul terapeutic dintr-un compus din prezenta invenție poate varia în conformitate cu, *de exemplu*, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera administrării compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus al invenției într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori 40 incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea de administrare. *De exemplu*, compușii invenției pot fi furnizați într-o soluție apoasă de tampon fiziologic conținând aproximativ de la 0,1 până la aproximativ 10% m/v compusului 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 45 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 de administrare a acestuia. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare *in vitro* sau pe modele la animale.

#### 50 **V. Compuși marcați și metode de testare**

Compușii din prezenta divulgare pot fi utili suplimentar în investigațiile proceselor biologice în țesuturile normale și anormale. Astfel, un alt aspect din prezenta invenție se referă la compușii marcați ai invenției (radio-marcați, fluorescent-marcați, *etc.*) care ar fi utili nu numai în tehnicile imagistice ci de asemenea în teste, atât *in vitro* cât și *in vivo*, pentru localizarea și cuantificarea proteinei PD-1 sau PD-L1 55 în mostre de țesut, inclusiv uman, și pentru identificarea liganzilor PD-L1 prin inhibarea legării unui compus marcat. Corespunzător, prezenta invenție include teste de legare PD-1/PD-L1 care conțin astfel de compuși marcați.

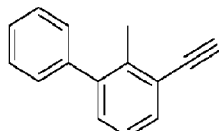
Prezenta invenție include în plus compuși substituiți izotopic ai divulgării. Un compus „substituit izotopic” este un compus al invenției unde unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți sau substituiți cu atom





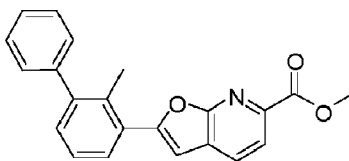
La o soluție de (2-metilbifenil-3-il)metanol (*TCI, cat#H0777*: 1,45 g, 7,31 mmol) în clorură de metilen (15 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (3,26 g, 7,68 mmol) în porții la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min apoi stins cu soluție de NaHCO<sub>3</sub> și soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Amestecul a fost extras cu clorură de metilen și extractele combinate au fost uscate pe MgSO<sub>4</sub> și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-5% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 197,1; găsită 197,1.

**Etapa 2: 3-etinil-2-metilbifenil**



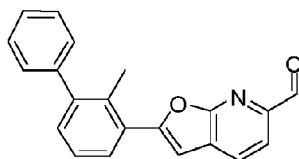
La o soluție de 2-metilbifenil-3-carbaldehidă (589 mg, 3,00 mmol) și dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonat (650 mg, 4,00 mmol) în metanol (10 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (830 mg, 6,00 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore apoi stins cu apă. Amestecul a fost extras cu dietil eter. Faza organică a fost combinată, uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100% hexani) pentru a da produsul dorit.

**Etapa 3: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilat de metil**



La o soluție de 5-bromo-6-hidroxipiridin-2-carboxilat de metil (*Ark Pharm, cat#AKI00454*: 99 mg, 0,42 mmol) în 1, 4-dioxan uscat (1 mL) s-au adăugat 3-etinil-2-metilbifenil (90 mg, 0,47 mmol), dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu (10 mg, 0,02 mmol), iodură de cupru(I) (4 mg, 0,02 mmol) și trietilamină (200 μL). Amestecul a fost purjat cu N<sub>2</sub>, apoi refluxat timp de 7 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu EtOAc apoi filtrat printr-un strat de Celite. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub>, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 10 % EtOAc/hexani pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344,1; găsită 344,1.

**Etapa 4: 2-(2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă**

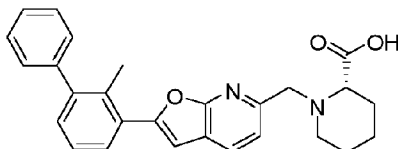


La o soluție de 2-(2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilat de metil (144 mg, 0,42 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) s-a adăugat tetrahidroaluminat de litiu în THF (1,0 M, 300 μL, 0,3 mmol) în picătură la 0°C. Amestecul a fost încălzit încet la temperatura camerei. Apoi amestecul a fost stins cu acetat de etil urmat de apă și soluție de hidroxid de sodiu. Amestecul a fost extras cu acetat de etil de trei ori. Faza organică a fost combinată, uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316,1; găsită 316,0.

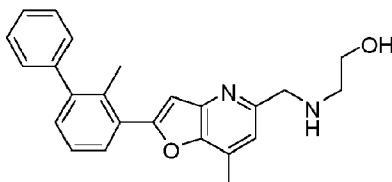
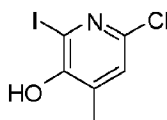
Reziduul de mai sus a fost dizolvat în clorură de metilen (1 mL) apoi s-a adăugat periodinan Dess-Martin (180 mg, 0,42 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 10 min și apoi stins cu soluție de NaHCO<sub>3</sub> și soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Amestecul a fost extras cu clorură de metilen. Faza organică a fost combinată, uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 25% EtOAc/hexani pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314,1; găsită 314,1.

**Etapa 5: 2-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-il]metil)amino)etanol**

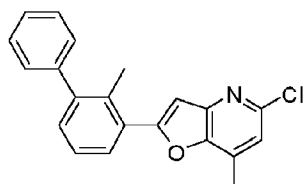
O soluție de 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă (10 mg, 0,03 mmol) și etanolamină (5,5  $\mu$ L, 0,092 mmol) în clorură de metilen (0,4 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi s-au adăugat triacetoxiborohidruură de sodiu (19 mg, 0,092 mmol) și acid acetic (3,5  $\mu$ L, 0,061 mmol) și amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{23}H_{23}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359,2; găsită 359,2.

**Exemplul de referință 2****Acid (2S)-1-{{[2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-il]metil}piperidin-2-carboxilic**

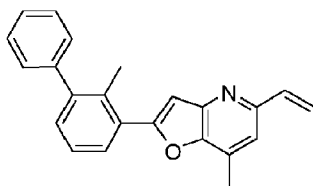
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1 cu acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina în *Etapa 5*. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_{27}H_{27}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,2; găsită 427,2.

**Exemplul de referință 3****2-{{[7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil}amino)etanol****Etapa 1: 6-cloro-2-iodo-4-metilpiridin-3-ol**

La o soluție de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (*AstaTech, cat#BL009435*: 200. mg, 1,39 mmol) și carbonat de sodiu (440 mg, 4,2 mmol) în apă (5 mL) și tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat iod (530 mg, 2,1 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte apoi diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele combinate au fost uscate pe MgSO<sub>4</sub> și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-50% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_6H_6ClINO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 269,9; găsită 269,9.

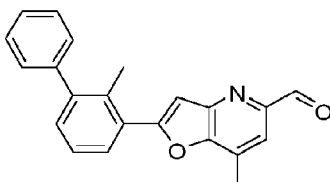
**Etapa 2: 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridină**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 3* cu 6-cloro-2-iodo-4-metilpiridin-3-olul înlocuind 5-bromo-6-hidroxi-piridin-2-carboxilatul. Materialul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru  $C_{21}H_{17}ClNO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 334,1; găsită 334,1.

**Etapa 3: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinyffuro[3,2-b]piridină**

Un amestec de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (89  $\mu$ L, 0,52 mmol), 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridină (120 mg, 0,35 mmol), fosfat de potasiu (186 mg, 0,875 mmol) și dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (10 mg, 0,02 mmol) în 1,4-dioxan (3 mL) și apă (0,6 mL) a fost purtat cu  $N_2$  și apoi agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi diluat cu EtOAc și apă. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc și faza organică combinată a fost uscată pe  $MgSO_4$  și apoi concentrată. Reziduul a fost utilizat direct pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru  $C_{23}H_{20}NO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 326,2; găsită 326,2.

**Etapa 4: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehidă**



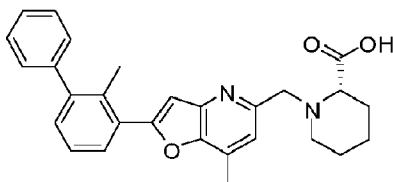
La un amestec de 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridină (110 mg, 0,34 mmol), metaperiodat de sodiu (400 mg, 2 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) și apă (0,4 mL) s-a adăugat tetraoxid de osmiu în apă (0,16 M, 200  $\mu$ L, 0,03 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore, apoi diluat cu clorură de metilen, spălat cu soluție saturată de  $NaHCO_3$ , apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe  $Na_2SO_4$ , filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-10% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_{22}H_{18}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 328,1; găsită 328,1.

**Etapa 5: 2-((7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metil)amino) etanol**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 5 cu 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehidă (produs din Etapa 4) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{24}H_{25}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 373,2; găsită 373,2.

**Exemplul de referință 4**

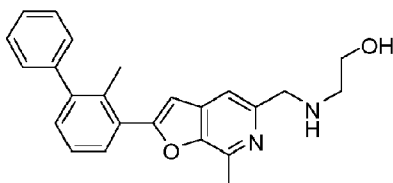
**Acid (2S)-1-[[7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]piperidin-2-carboxilic**



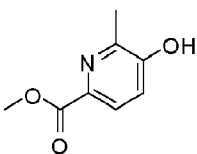
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3 cu acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina în Etapa 5. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+ $NH_4OH$ ) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_{28}H_{29}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,2; găsită 441,1.

**Exemplul de referință 5**

**2-((7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)amino)etanol**

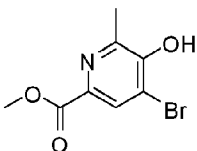


**Etapa 1: 5-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboxilat de metil**



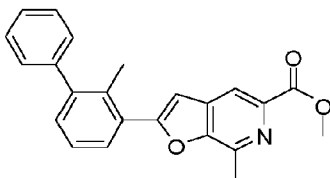
Un amestec de 6-bromo-5-hidroxipiridin-2-carboxilat de metil (*Ark Pharm, cat#AK25486*: 205 mg, 0,884 mmol), carbonat de potasiu (300 mg, 2,2 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (67 mg, 0,088 mmol) și trimetilboroxin (140 μL, 0,97 mmol) în 1,4-dioxan (8 mL) a fost purjat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-15% EtOAc în hexani gradient) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 168,1; găsită 168,1.

**Etapa 2: 4-bromo-5-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboxilat de metil**



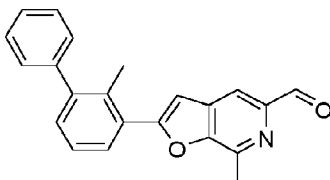
La o soluție de 5-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboxilat de metil (35,0 mg, 0,209 mmol) în metanol (550 μL) s-a adăugat metoxid de sodiu în metanol (4,89 M, 43 μL, 0,21 mmol) la 0°C. După agitare la temperatura camerei timp de 30 min, s-a adăugat N-bromosuccinimidă (37,3 mg, 0,209 mmol) în amestec. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore apoi stins cu acid acetic și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-25% EtOAc în hexani gradient) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 246,0; găsită 246,0.

**Etapa 3: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxilat de metil**



Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 3* cu 4-bromo-5-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboxilatul de metil înlocuind 5-bromo-6-hidroxipiridin-2-carboxilatul. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu EtOAc apoi filtrat prin Celite. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cromatografică (0-10% EtOAc) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 358,1; găsită 358,1.

**Etapa 4: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehidă**



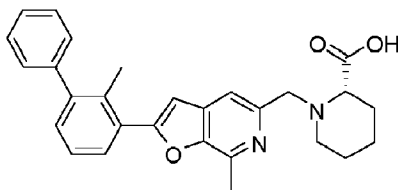
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 4* cu 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxilatul de metil (produs din *Etapa 3*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilatul de metil. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de siliciu eluând cu 0 până la 35 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 328,1; găsită 328,1.

**Etapa 5: 2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-il]metil)amino) etanol**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehida (produs din *Etapa 4*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida. Materialul brut a fost diluat cu metanol și purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 373,2; găsită 373,2.

**Exemplul de referință 6**

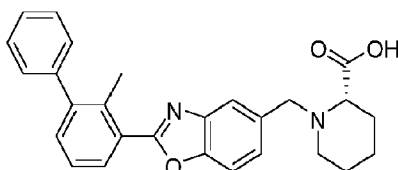
**Acid (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-il]metil)piperidin-2-carboxilic**



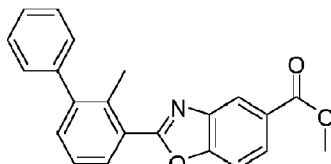
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 5 cu acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina în *Etapa 5*. Amestecul rezultat a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,2; găsită 441,1.

#### Exemplul 7

**Acid (2*S*)-1-{{2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil]piperidin-2-carboxilic**



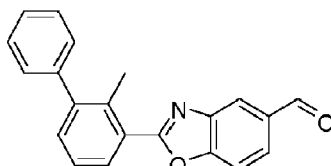
10 **Etapa 1: 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilat de metil**



15 Un amestec de 3-amino-4-hidroxi-benzoat de metil (*Ark Pharm, cat#AK-76584*: 49 mg, 0,29 mmol), 2-metilbifenil-3-carbaldehidă (69 mg, 0,35 mmol) și triflat de zinc (10 mg, 0,03 mmol) în etanol (1,5 mL) a fost refluxat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi concentrat. Reziduul a fost dizolvat în clorură de metilen (1,5 mL) apoi s-a dăugat diclorodicianochinonă (100 mg, 0,6 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție de NaHCO<sub>3</sub>, și soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pentru a da produsul

20 dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344,1; găsită 344,1.

**Etapa 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehidă**



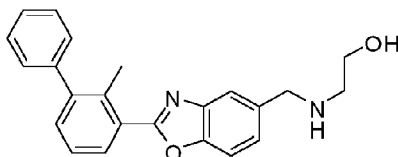
25 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 4* cu 2-(2-metilbifenil-3-yl)-1,3-benzoxazol-5-carboxilatul de metil (produs din *Etapa 1*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilatul de metil. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50 % EtOAc/hexani pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314,1; găsită 314,1.

**Etapa 3: acid (2*S*)-1-{{2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil]piperidin-2-carboxilic**

30 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 2-(2-metilbifenil-3-il)-1, 3-benzoxazol-5-carbaldehidă (produs din *Etapa 2*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-*b*]piridin-6-carbaldehidă și acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,2; găsită 427,2.

#### Exemplul 8

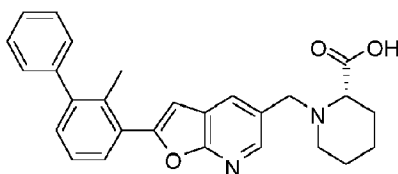
**2-({2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil)amino)etanol**



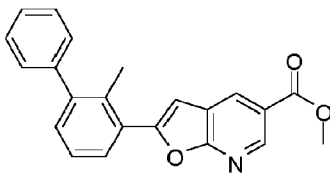
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehida (*Exemplul 7, Etapa 2*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359,2; găsită 359,2.

#### Exemplul de referință 9

**Acid (2S)-1-{{2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic**

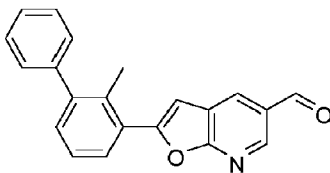


*Etapa 1: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxilat de metil*



Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 3* cu 5-bromo-6-hidroxicinotinatul de metil (*Ark Pharm, cat#AK-25063*) înlocuind 5-bromo-6-hidroxi-piridin-2-carboxilatul. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe o coloană cu gel de siliciu pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344,1; găsită 344,1.

*Etapa 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carbaldehidă*



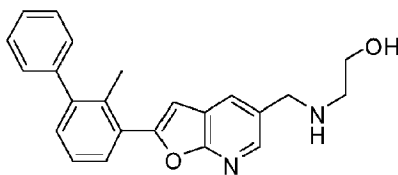
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 4* cu 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilatul de metil (produs din *Etapa 1*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilatul de metil. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 30 % EtOAc/hexani pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314,1; găsită 314,1.

*Etapa 3: acid (2S)-1-{{2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic*

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carbaldehida (produs din *Etapa 2*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida și acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,2; găsită 427,2.

#### Exemplul de referință 10

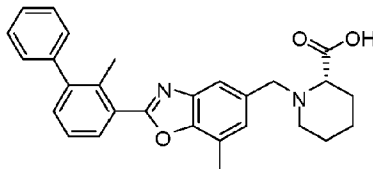
**2-{{2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-il}metil}amino)etanol**



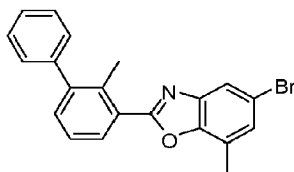
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 2-(2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carbaldehida (*Exemplul 9, Etapa 2*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359,2; găsită 359,2.

**Exemplul 11**

**Acid (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidin-2-carboxilic**

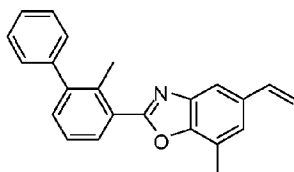


10 **Etapa 1: 5-bromo-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol**



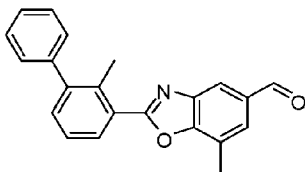
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 7, *Etapa 1* cu 2-amino-4-bromo-6-metilfenolul (*Blocuri combi, cat#AN-2889*) înlocuind 3-amino-4-hidroxi-benzoatul de metil (*Ark Pharm, cat#AK-76584*). Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost utilizat direct pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrNO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 378,0; găsită 378,0.

**Etapa 2: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinil-1,3-benzoxazol**



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3, *Etapa 3* cu 5-bromo-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazolul (produs din *Etapa 1*) înlocuind 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina. Produsul brut a fost utilizat direct pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 326,2; găsită 326,2.

20 **Etapa 3: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehidă**



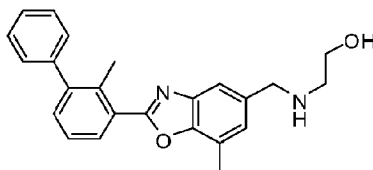
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3, *Etapa 4* cu 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinil-1,3-benzoxazolul (produs din *Etapa 2*) înlocuind 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de siliciu (gradient, 0-10% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 328,1; găsită 328,1.

**Etapa 4: acid (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidin-2-carboxilic**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehida (produs din *Etapa 3*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida și acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina. Materialul brut a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,2; găsită 441,2.

**Exemplul 12**

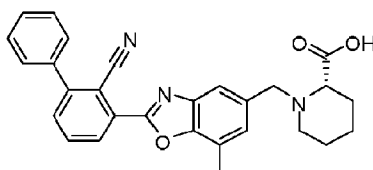
40 **2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)amino)etanol**



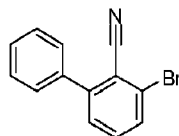
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehida (*Exemplul 11, Etapa 3*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 373,2; găsită 373,2.

**Exemplul 13**

**Acid (2S)-1-{{2-(2-cianobifenil-3-il)-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic**

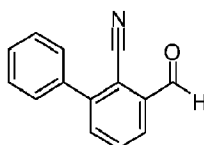


**Etapa 1: 3-bromobifenil-2-carbonitril**



Un amestec de 2-bromo-6-iodobenzonitril (*Blocuri combi, cat#QA-5802*: 1,51 g, 4,90 mmol), acid fenilboronic (0,627 g, 5,14 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclo hexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,2 g, 0,05 mmol) și fosfat de potasiu (2,6 g, 12 mmol) în 1,4-dioxan (10 mL) și apă (3 mL) a fost purtat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi diluat cu EtOAc și apă. Amestecul a fost extras cu EtOAc și faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe gel de siliciu (gradient, 0-20% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 258,0; găsită 257,9.

**Etapa 2: 3-formilbifenil-2-carbonitril**



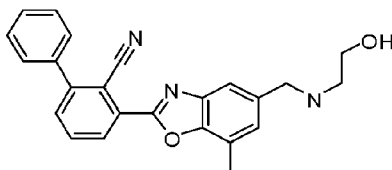
La o soluție de 3-bromobifenil-2-carbonitril (222 mg, 0,86 mmol) în tetrahidrofuran (1 mL) s-a adăugat izopropilclorură de magneziu în tetrahidrofuran (2,0 M, 520 μL, 1,0 mmol) la -30°C. Amestecul a fost agitat la -30°C timp de 3 ore apoi s-a adăugat N,N-dimetilformamidă (200 μL, 2,6 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit încet la temperatura camerei și agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă de fosfat diacid de sodiu apoi a fost extras cu EtOAc. Faza organică combinată a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub>, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient, 0-40% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>NO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 208,1; găsită 208,0.

**Etapa 3: acid (2S)-1-{{2-(2-cianobifenil-3-il)-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil} piperidin-2-carboxilic**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 11 cu 3-formilbifenil-2-carbonitrilul (produs din Etapa 2) înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehida în *Etapa 1*. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 452,2; găsită 452,2.

**Exemplul 14**

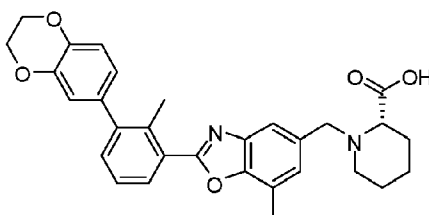
**3-(5-{{(2-hidroxi)etil}amino}metil}-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bifenil-2-carbonitril**



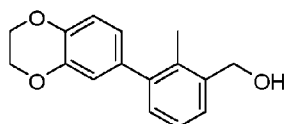
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 13 cu etanolamina înlocuind acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic în ultima etapă. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 384,2; găsită 384,2.

#### Exemplul 15

**Acid** (2*S*)-1-({2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidin-2-carboxilic

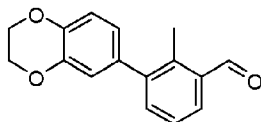


**Etapa 1:** [3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metanol



Un amestec de (3-bromo-2-metilfenil)metanol (139 mg, 0,69 mmol), fosfat de potasiu (360 mg, 1,7 mmol), acid 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic (0,130 g, 0,724 mmol) și dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,03 g, 0,03 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL) și apă (0,5 mL) a fost purtat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 90°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi stins cu apă și extras cu acetat de etil. Faza organică combinată a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: m/z = 239,1; găsită 239,1.

**Etapa 2:** 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehydă



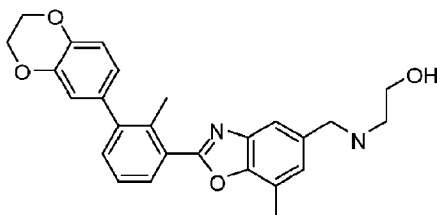
La o soluție de [3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metanol (171 mg, 0,667 mmol) în clorură de metilen (3,4 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (280 mg, 0,67 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min apoi stins cu un amestec de soluție de NaHCO<sub>3</sub> și soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> și extras cu clorură de metilen. Faza organică combinată a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-40% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 255,1; găsită 255,1.

**Etapa 3:** acid (2*S*)-1-({2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidin-2-carboxilic

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 11 cu 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehydă (produs din Etapa 2) înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehydă în Etapa 1. Amestecul rezultat a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499,2; găsită 499,2.

#### Exemplul 16

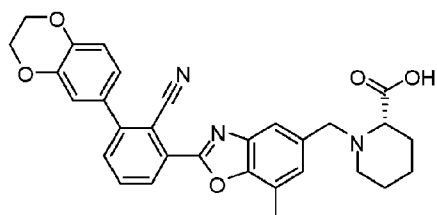
**2-[(2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)amino]etanol**



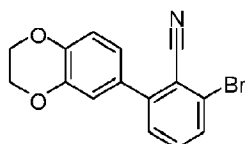
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 15 cu etanolamina înlocuind acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic în ultima etapă. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431,2; găsită 431,2.

#### Exemplul 17

**Acid** (2*S*)-1-({2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidin-2-carboxilic

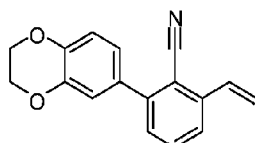


**Etapa 1:** 2-bromo-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril



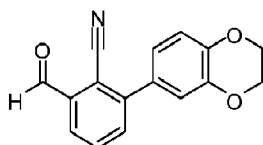
Un amestec de 2-bromo-6-iodobenzonitril (*Blocuri combi*, cat#QA-5802: 198 mg, 0,64 mmol), acid 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilboronic (110 mg, 0,61 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,02 g, 0,03 mmol) și fosfat de potasiu (340 mg, 1,6 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL) și apă (0,4 mL) a fost purjat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi diluat apă și extras cu EtOAc. Extractul combinat a fost uscat pe MgSO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Reziuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient, 0-30%EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316,0; găsită 316,0.

**Etapa 2:** 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-vinilbenzonitril



Un amestec de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (110 μL, 0,66 mmol), 2-bromo-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril (140 mg, 0,44 mmol), fosfat de potasiu (235 mg, 1,11 mmol) și dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen] paladiu(II) (20 mg, 0,02 mmol) în 1,4-dioxan (3 mL) și apă (0,8 mL) a fost purjat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi diluat cu apă și extras cu EtOAc. Faza organică combinată a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> apoi concentrată. Reziuul a fost utilizat direct pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 264,1; găsită 264,1.

**Etapa 3:** 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-formilbenzonitril



La un amestec de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-vinilbenzonitril (100 mg, 0,40 mmol), metaperiodat de sodiu (400 mg, 2 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) și apă (0,5 mL) s-a adăugat tetraoxid

de osmiu în apă (0,16 M, 200  $\mu$ L, 0,04 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore apoi diluat cu clorură de metilen, spălat cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-30% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru

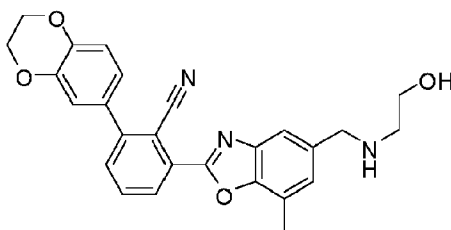
C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z 266,1; găsită 266,1.

**Etapa 4: acid (2S)-1-([2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidin-2-carboxilic**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 11 cu 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehida (produs din Etapa 3) înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehida în Etapa 1. Amestecul de reacție a fost purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 510,2; găsită 510,2.

**Exemplul 18**

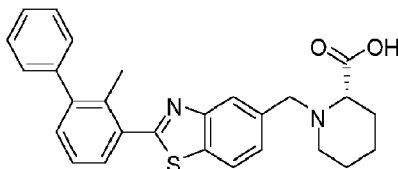
**2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)benzonitril**



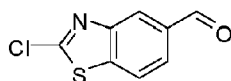
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 17 cu etanolamina înlocuind acidul (S)-piperidin-2-carboxilic în ultima etapă. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,2; găsită 442,2.

**Exemplul de referință 19**

**Acid (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il]metil)piperidin-2-carboxilic**

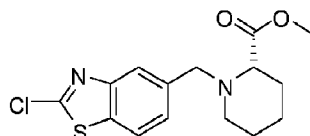


**Etapa 1: 2-cloro-1,3-benzotiazol-5-carbaldehidă**



La o soluție de 2-cloro-1,3-benzotiazol-5-carbonitril (ArkPharm, cat#AK-80680: 48 mg, 0,25 mmol) într-un amestec de toluen (1 mL) și clorură de metilen (1 mL) s-a adăugat încet 1,0 M diizobutil de aluminiu hidrură în THF (100.  $\mu$ L, 0,10 mmol) la -78°C. Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 2 ore apoi încălzit încet la -10°C și stins cu soluție salină Rochells. Amestecul a fost agitat viguros timp de 1 oră. Faza organică a fost separată, uscată pe MgSO<sub>4</sub> apoi concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient, 0-30% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClNOS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 198,0; găsită 198,0.

**Etapa 2: (2S)-1-([2-(2-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)metil]piperidin-2-carboxilat de metil**

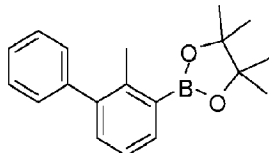


La o soluție de 2-cloro-1,3-benzotiazol-5-carbaldehidă (18 mg, 0,091 mmol), (2S)-piperidin-2-carboxilat de metil acid clorhidric (30 mg, 0,2 mmol) și diizopropiletilamină (30  $\mu$ L, 0,2 mmol) în clorură de metilen (0,4 mL) s-a adăugat acid acetic (5  $\mu$ L). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore apoi s-a adăugat triacetoxiborohidrură de sodiu (80 mg, 0,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 45°C timp de 1 oră apoi răcit la temperatura camerei, stins cu soluție de hidroxid de amoniu și extras cu

clorură de metilen. Faza organică combinată a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-30% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 325,1; găsită 325,1.

**Etapa 3: 4, 4, 5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1, 3,2-dioxaborolan**

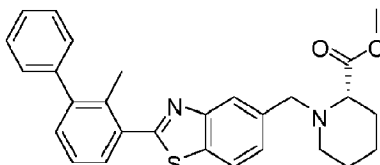
5



Un amestec de 3-cloro-2-metilbifenil (0,440 mL, 2,47 mmol) (*Aldrich*, cat#361623), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (1,88 g, 7,40 mmol), acetat de paladiu (22,2 mg, 0,0987 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,57 g, 7,40 mmol) și 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (101 mg, 0,247 mmol) în 1,4-dioxan (10 mL) a fost purjat cu azot apoi agitat la temperatura camerei timp de 48 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan (DCM), apoi spălat cu apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 5% EtOAc/DCM pentru a da produsul dorit (656 mg, 90 %). LC-MS calculată pentru C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 295,2; găsită 295,2.

15

**Etapa 4: (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il]metil]piperidin-2-carboxilat de metil**



Un amestec de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3,2-dioxaborolan (17 mg, 0,058 mmol), fosfat de potasiu (18,0 mg, 0,0847 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclo hexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (2,6 mg, 0,0034 mmol) și (2S)-1-[(2-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)metil]piperidin-2-carboxilat de metil (11 mg, 0,034 mmol) în 1,4-dioxan (0,5 mL) și apă (0,1 mL) a fost purjat cu N<sub>2</sub> și apoi agitat la 90°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și extras cu EtOAc. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient, 0-30% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 457,2; găsită 457,2.

25

**Etapa 5: acid (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il]metil]piperidin-2-carboxilic**

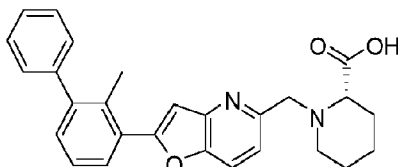
La un amestec de (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il]metil] piperidin-2-carboxilat de metil (7,0 mg, 0,015 mmol) în tetrahidrofuran (0,1 mL) și metanol (0,1 mL) s-au adăugat hidroxid de litiu hidrat (8 mg, 0,2 mmol) și apă (0,1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,2; găsită 443,2.

30

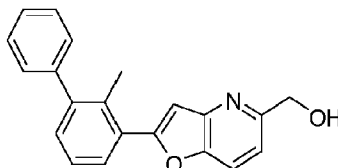
**Exemplul de referință 20**

**Acid (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]piperidin-2-carboxilic**

35



**Etapa 1: [2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metanol**

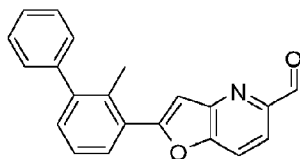


40

Acest compus a fost preparat utilizând o procedură similară cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 3 cu 2-bromo-6-(hidroximetil)piridin-3-olul (*Oakwood*, cat#047047) înlocuind 5-bromo-6-

hidroxipiridin-2-carboxilatul. Materialul brut a fost utilizat direct pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru  $C_{21}H_{18}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316,1; găsită 316,1.

**Etapa 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehidă**



5

La o soluție de [2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metanol (87 mg, 0,28 mmol) în clorură de metilen (1,4 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (120 mg, 0,28 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min apoi stins cu soluție de  $NaHCO_3$  și soluție de  $Na_2S_2O_3$ . Amestecul a fost extras cu clorură de metilen. Faza organică a fost combinată, uscată pe  $MgSO_4$  și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 30 % EtOAc/hexani pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_{21}H_{16}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314,1; găsită 314,1.

10

**Etapa 3: acid (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]piperidin-2-carboxilic**

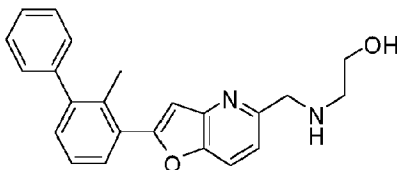
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 5 cu 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehidă (produs din Etapa 2) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă, și acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{27}H_{27}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,2; găsită 427,2.

15

20

**Exemplul de referință 21**

**2-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil)amino)etanol**



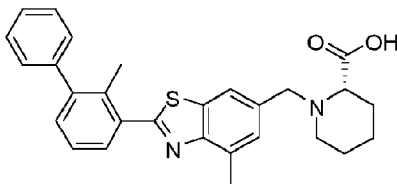
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 5 cu 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehidă (Exemplul 20, Etapa 2) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{23}H_{23}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359,2; găsită 359,2.

25

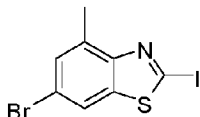
**Exemplul de referință 22**

**Acid (2S)-1-[[4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metil]piperidin-2-carboxilic**

30



**Etapa 1: 6-bromo-2-iodo-4-metil-1,3-benzotiazol**

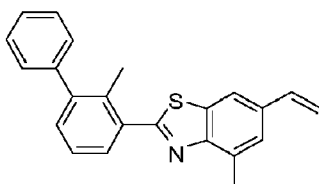


35

La o suspensie de 6-bromo-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amină (ChemBridge, cat#4029174: 284 mg, 1,17 mmol) și iod (590 mg, 2,3 mmol) în acetonitril (11,3 mL) a fost adăugat nitrit de terț-butil (0,33 mL, 2,8 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și spălat cu apă. Faza organică a fost uscată pe  $MgSO_4$  și concentrată. Reziduul a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru  $C_8H_6BrINS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 353,8; găsită 353,8.

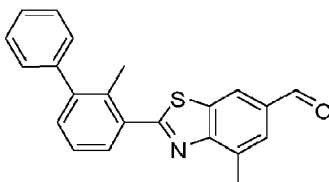
40

**Etapa 2: 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil-1,3-benzotiazol**



Un amestec de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3,2-dioxaborolan (*Exemplul 19, Etapa 3*: 88 mg, 0,30 mmol), fosfat de potasiu (159 mg, 0,748 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (10 mg, 0,01 mmol) și 6-bromo-2-iodo-4-metil-1,3-benzotiazol (60 mg, 0,2 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL) și apă (0,5 mL) a fost purtat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi s-au adăugat dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (10 mg, 0,01 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (76 μL, 0,45 mmol) și fosfat de potasiu (159 mg, 0,748 mmol). Amestecul rezultat a fost purtat cu N<sub>2</sub> apoi agitat la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și extras cu EtOAc. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> apoi concentrată. Reziduul a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 342,1; găsită 342,1.

**Etapa 3: 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-yl)-1,3-benzotiazol-6-carbaldehidă**



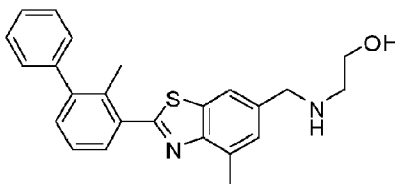
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3, *Etapa 4* cu 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil-1,3-benzotiazolul (produs din *Etapa 2*) înlocuind 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-10% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NOS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344,1; găsită 344,1.

**Etapa 4: acid (2S)-1-{{4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il}metil} piperidin-2-carboxilic**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbaldehidă (produs din *Etapa 3*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă, și acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 457,2; găsită 457,2.

**Exemplul de referință 23**

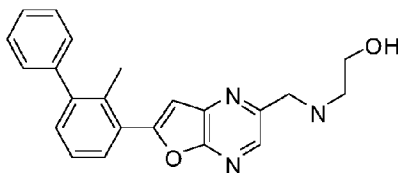
**2-({{4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il}metil}amino)etanol**



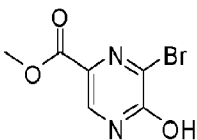
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, *Etapa 5* cu 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbaldehidă (*Exemplul 22, Etapa 3*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,2; găsită 389,2.

**Exemplul de referință 24**

**2-({{6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il}metil}amino)etanol**

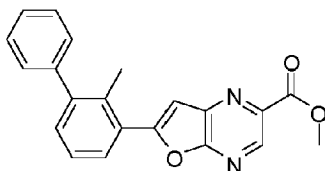


**Etapa 1: 6-bromo-5-hidroxipirazin-2-carboxilat de metil**



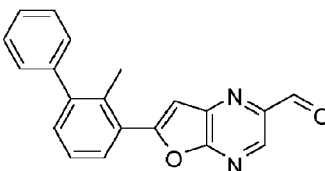
5 La o soluție de 5-hidroxipirazin-2 carboxilat de metil (Ark Pharm, cat#24812: 145 mg, 0,94 mmol) în N, N-dimetilformamidă (4 mL) s-a adăugat N-bromo succinimidă (200 mg, 1,13 mmol) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore apoi stins cu soluție de NaHCO<sub>3</sub>. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient, 0-80% MeOH în DCM) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 233,0; găsită 232,9.

**Etapa 2: 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilat de metil**



15 Acest compus a fost preparat utilizând procedură similară cum s-a descris de Exemplul 1, Etapa 3 cu 6-bromo-5-hidroxipirazin-2-carboxilatul de metil (produs din Etapa 1) înlocuind 5-bromo-6-hidroxipiridin-2-carboxilatul. Materialul brut a fost purificat prin coloană cromatografică (0-40% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 345,1; găsită 345,1.

**Etapa 3: 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehidă**



20 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 4 cu 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilatul de metil (produs din Etapa 2) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilatul de metil. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient, 0-25% EtOAc în hexani) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 315,1; găsită 315,1.

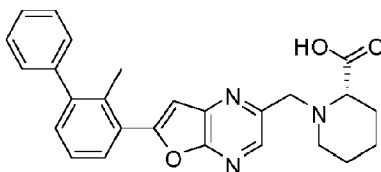
**Etapa 4: 2-([6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil)amino)etanol**

25 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 5 cu 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehidă (produs din Etapa 3) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehidă. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,2; găsită 360,2.

**Exemplul de referință 25**

**Acid (2S)-1-([6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil)piperidin-2-carboxilic**

35

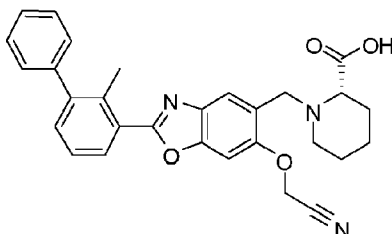


Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 5 cu 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehidă (Exemplul 24, Etapa 3) înlocuind 2-(2-

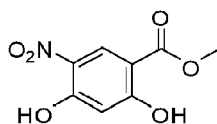
metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida, și acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 428,2; găsită 428,2.

5 **Exemplul 26**

Acid (2S)-1-{{6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil} piperidin-2-carboxilic

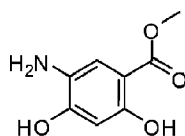


10 **Etapa 1: 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoat de metil**



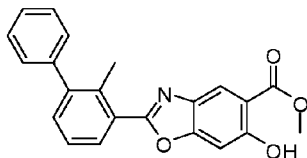
La o soluție de 2,4-dihidroxibenzoat de metil (Aldrich, cat#M42505: 9,15 g, 54,4 mmol) în anhidridă acetică (34 mL) și acid acetic (66 mL) s-a adăugat încet un amestec de acid azotic (3,82 mL, 63,8 mmol) în acid acetic (30 mL) la 0°C. După adăugare, s-a format o soluție maro deschis. Apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min, după care s-a format o suspensie. S-a adăugat apă (130 mL), după care amestecul a fost lăsat timp de alte 30 min fără agitare. Precipitatul a fost filtrat, clătit cu o cantitate mică de apă, și uscat sub vid pentru a da produsul brut, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 214,0; găsită 214,0.

20 **Etapa 2: 5-amino-2, 4-dihidroxibenzoat de metil**



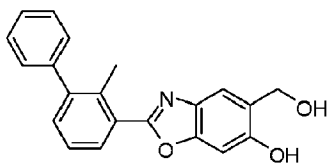
2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoatul de metil (592 mg, 2,78 mmol) a fost hidrogenat sub presiune ambientală de hidrogen utilizând paladiu pe carbon (10 g%, 300 mg, 0,28 mmol) în acetat de etil (30 mL) timp de 3 ore. Suspensia rezultată a fost filtrată printr-un strat de Celite, spălat cu acetat de etil și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da produsul brut, care a fost utilizat direct fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 184,1; găsită 184,0.

30 **Etapa 3: 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilat de metil**



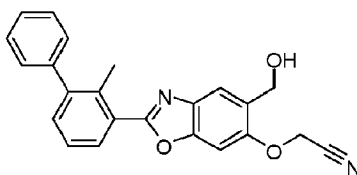
Un amestec de 5-amino-2, 4-dihidroxibenzoat de metil (660 mg, 3,60 mmol), 2-metilbifenil-3-carbaldehidă (777,8 mg, 3,96 mmol) în etanol (23 mL) a fost plasat într-o fiolă și agitat la temperatura camerei peste noapte. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 362,1; găsită 362,1. Amestecul a fost apoi concentrat. Reziduul a fost redizolvat în clorură de metilen (20 mL) și s-a adăugat diclorodicianochinonă (981 mg, 4,32 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția a fost diluată cu clorură de metilen și spălată cu o soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> și o soluție de NaHCO<sub>3</sub>. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,1; găsită 360,1.

40 **Etapa 4: 5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-ol**



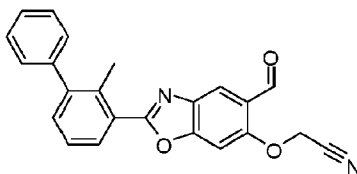
La o soluție de 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilat de metil (845,3 mg, 2,35 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL) a fost adăugat tetrahidroaluminat de litiu în THF (1,0 M, 1600 μL) în picătură la 0°C. Amestecul a fost încălzit încet la temperatura camerei. Apoi amestecul a fost stins cu acetat de etil urmat de apă și soluție de hidroxid de sodiu. Amestecul a fost extras cu acetat de etil de trei ori. Faza organică a fost combinată, uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 332,1; găsită 332,1.

**Etapa 5: {[5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi} acetonitril**



La 5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-ol în N,N-dimetilformamidă (0,64 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (34,1 mg, 0,247 mmol) și bromoacetonitril (17,2 μL, 0,247 mmol). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 40 min. Reacția a fost apoi răcită la temperatura camerei și diluată cu EtOAc, stinsă cu apă. După extragere, faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost utilizat direct fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371,1; găsită 371,1.

**Etapa 6: {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitril**



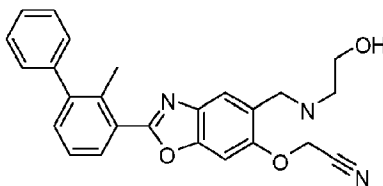
{[5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilul (52 mg, 0,14 mmol) a fost dizolvat în clorură de metilen (0,4 mL) și tratat cu periodinan Dess-Martin (60,1 mg, 0,142 mmol) la temperatura camerei. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 min. și apoi a fost stinsă cu o soluție de NaHCO<sub>3</sub> și o soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Amestecul a fost extras cu clorură de metilen. Faza organică a fost combinată, uscată pe MgSO<sub>4</sub> și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 45% EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 369,1; găsită 369,2.

**Etapa 7: acid (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il] metil]piperidin-2-carboxilic**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1 cu {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilul (produs din Etapa 6) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida și acidul (S)-piperidin-2-carboxilic înlocuind etanolamina în Etapa 5. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 482,2; găsită 482,2.

**Exemplul 27**

**{[5-((2-hidroxi)etil)amino]metil}-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi} acetonitril**

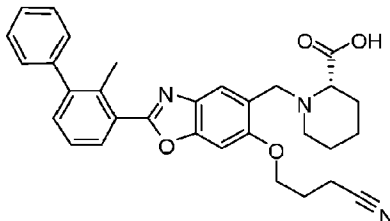


Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu etanolamina înlocuind acidul (S)-piperidin-2-carboxilic în Etapa 7. Amestecul de reacție a fost diluat cu

metanol și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 414,2; găsită 414,2.

**Exemplul 28**

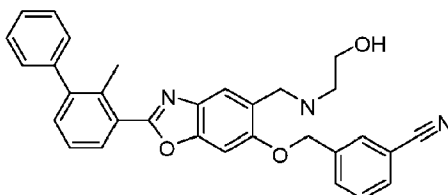
Acid (2S)-1-{{[6-(3-cianopropoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil} piperidin-2-carboxilic



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 4-bromobutanenitrilul (*Aldrich, cat#B59802*) înlocuind bromoacetnitrilul în *Etapa 5*. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă +NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 510,2; găsită 510,3.

**Exemplul 29**

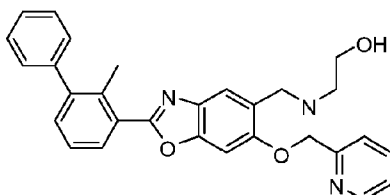
3-{{[5-{{(2-hidroxietyl)amino]metil}-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi} metil}benzonitril



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu bromura de m-cianobenzil (*Aldrich, cat#145610*) înlocuind bromoacetnitrilul în *Etapa 5* și etanolamina înlocuind acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic în *Etapa 7*. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 490,2; găsită 490,2.

**Exemplul 30**

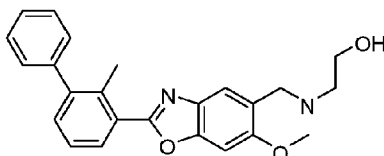
2-{{[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil}amino) etanol



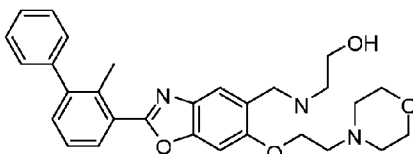
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 2-(bromometil)piridina înlocuind bromoacetnitrilul în *Etapa 5* și etanolamina înlocuind acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic în *Etapa 7*. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 466,2; găsită 466,3.

**Exemplul 31**

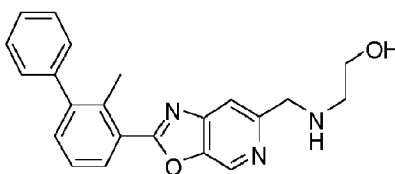
2-{{[6-metoxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil}amino)etanol



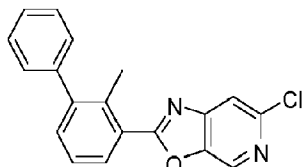
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu iodură de metil înlocuind bromoacetnitrilul în *Etapa 5* și etanolamina înlocuind acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic în *Etapa 7*. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,2; găsită 389,2.

**Exemplul 32****2-({[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil} amino)etanol**

5 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 4-(2-bromoetil)morfolină acid clorhidric plasând bromoacetitrilul în *Etapa 5* și etanolamina înlocuind acidul (*S*)-piperidin-2-carboxilic în *Etapa 7*. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 488,2; găsită 488,2.

**Exemplul de referință 33****2-({[2-(2-metilbifenil-3-il) [1,3] oxazolo [5,4-c] piridin-6-il] metil}amino)etanol****Etapa 1: 6-cloro-2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridină**

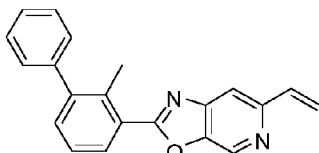
15



20 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 7 cu clorhidratul de 4-amino-6-cloropiridin-3-ol (*Anichem, cat#K10684*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilatul de metil în *Etapa 1*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 30 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 321,1; găsită 321,1.

**Etapa 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil[1,3]oxazolo[5,4-c]piridină**

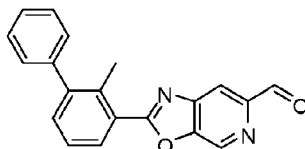
25



30 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3 cu 6-cloro-2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina înlocuind 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina în *Etapa 3*. Reziduu a fost utilizat direct pentru etapa următoare. LC-MS calculată pentru C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 313,1; găsită 313,1.

**Etapa 3: 2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehidă**

35



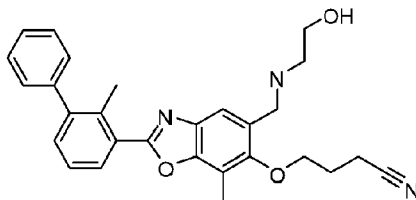
40 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 7 cu 2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina înlocuind 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina în *Etapa 4*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 40% EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 315,1; găsită 315,0.

**Etapa 4: 2-({[2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-6-il]metil}amino) etanol**

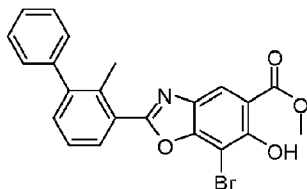
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1 cu 2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehida (produs din Etapa 3) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida în Etapa 5. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{22}H_{22}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,2; găsită 360,1.

**Exemplul 34**

**4-[[5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]butanenitril**

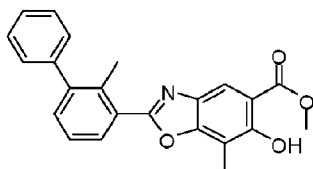


*Etapa 1: 7-bromo-6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilat de metil*



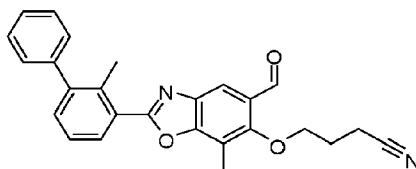
La o soluție de 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilat de metil (produs în Etapa 3 în Exemplul 26: 223,1 mg, 0,621 mmol) în acetonitril (4 mL) și N,N-dimetilformamidă (1 mL) s-a adăugat încet N-bromosuccinimidă (122 mg, 0,683 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min și apoi refluxat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Un alt lot de N-bromosuccinimidă (122 mg, 0,683 mmol) a fost adăugat și amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 30 min. Reacția a fost diluată cu EtOAc și stinsă cu apă. Amestecul a fost extras cu EtOAc și faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub>, și apoi concentrată pentru a da un reziduu, care a fost utilizat direct fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru  $C_{22}H_{17}BrNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438,0, 440,0; găsită 438,0, 440,0.

*Etapa 2: 6-hidroxi-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilat de metil*



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 5 cu 7-bromo-6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilatul de metil (produs din Etapa 1) înlocuind 6-bromo-5-hidroxipiridin-2-carboxilatul de metil în Etapa 1. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 20 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru  $C_{23}H_{20}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 374,1; găsită 374,1.

*Etapa 3: 4-[[5-formil-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi] butanenitril*



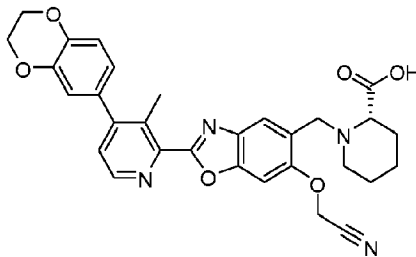
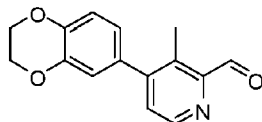
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 6-hidroxi-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilatul de metil (produs din Etapa 2) înlocuind 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilatul de metil în Etapa 4-6. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 60 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru  $C_{26}H_{23}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 411,2; găsită 411,1.

**Etapa 4: 4-{{5-{{(2-hidroxi)etil}amino}metil}-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il}oxi}butanenitril**

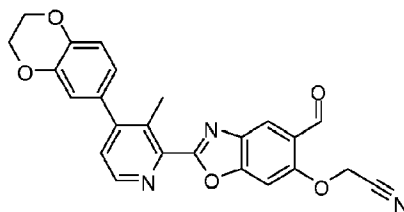
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1 cu 4-{{5-formil-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il}oxi} butanenitrilul (produs din Etapa 3) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida în Etapa 5. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456,2; găsită 456,2.

**Exemplul 35**

**Acid (2S)-1-((6-(cianometoxi)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidin-2-carboxilic**

**Etapa 1: 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-carbaldehidă**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 17 cu 2-cloro-4-iodo-3-metilpiridina (Aldrich, cat#724092) înlocuind 2-bromo-6-iodobenzonitrilul în Etapele 1-3. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50% EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 256,1; găsită 256,1.

**Etapa 2: ((2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il}oxi)acetonitril**

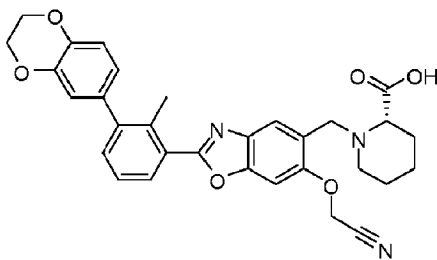
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-carbaldehidă (produs din Etapa 1) înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehida în Etapele 3-6. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50% EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 428,1; găsită 428,1.

**Etapa 3: acid (2S)-1-((6-(cianometoxi)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidin-2-carboxilic**

Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu ((2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il}oxi)acetonitrilul (produs din Etapa 2) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il) furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida în ultima etapă. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 541,2; găsită 541,3.

**Exemplul 36**

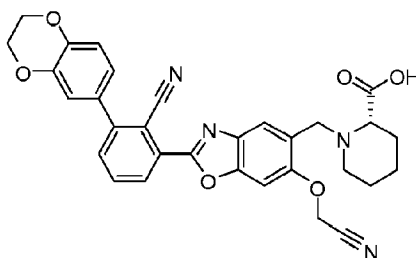
**Acid (2S)-1-((6-(cianometoxi)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidin-2-carboxilic**



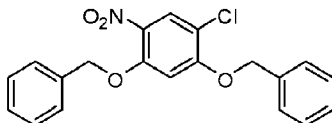
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehydă (produs din Etapa 2 în *Exemplul 15*) înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehydă în *Etapa 3*. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 540,2; găsită 540,2.

#### Exemplul 37

**Acid (2S)-1-{{[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-(cianometoxi) -1,3-benzoxazol-5-il]metil}piperidin-2-carboxilic**



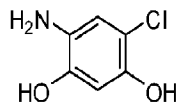
#### Etapa 1: 1,5-bis(benziloxi)-2-cloro-4-nitrobenzen



La o soluție de 5-bromo-4-cloro-2-nitrofenol (*Blocuri combi*, cat#LD-1305: 1603 mg, 6,352 mmol) și bromură de benzil (831 μL, 7,00 mmol) în N,N-dimetilformamidă (3 mL) și acetonitril (6 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (1050 mg, 7,62 mmol). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 30 min. După filtrare, soluția a fost concentrată și utilizată direct pentru etapa următoare.

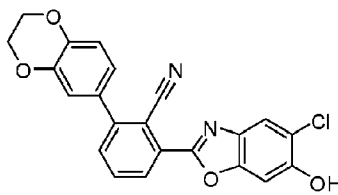
La o soluție de alcool benzilic (3200 μL, 31 mmol) în N,N-dimetilformamidă (12 mL) s-a adăugat hidruură de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 324 mg, 8,10 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 min. Amestecul a fost adăugat în picătură la o soluție de 1-(benziloxi)-5-bromo-4-cloro-2-nitrobenzen brut în N,N-dimetilformamidă (6 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu apă și extras cu EtOAc. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub>, filtrată și apoi concentrată pentru a da un produs brut. LC-MS calculată pentru C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClNaNO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 392,1; găsită 392,1.

#### Etapa 2: 4-amino-6clorobenzen-1,3-diol



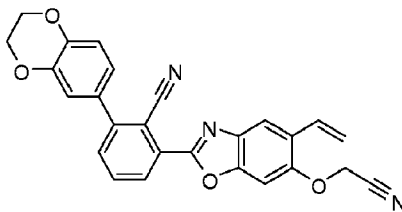
La un amestec de brut de 1,5-bis(benziloxi)-2-cloro-4-nitrobenzen (319,1 mg, 0,8629 mmol) și paladiu pe carbon (10g%, 63 mg, 0,059 mmol) în metanol (3,0 mL) s-a adăugat trietilsilan (1380 μL, 8,63 mmol) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. După terminare, amestecul a fost filtrat; filtratul a fost concentrat și utilizat direct. LC-MS calculată pentru C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 160,0; găsită 160,0.

#### Etapa 3: 2-(5-cloro-6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril



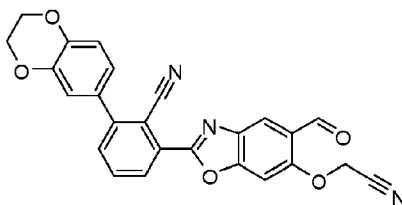
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 4-amino-6-clorobenzen-1,3-diol (produs din etapa 2) înlocuind 5-amino-2,4-dihidroxibenzoatul de metil și 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-formilbenzonitrilul înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehida în Etapa 3. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 60% EtOAc/Hexani. LC-MS calculată pentru  $C_{22}H_{14}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 405,1; găsită 405,0.

**Etapa 4:** 2-[6-(cianometoxi)-5-vinil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril



Un amestec de trifluor(vinil)borat de potasiu (22,7 mg, 0,169 mmol), 2-[5-cloro-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril (50,1 mg, 0,113 mmol), fosfat de potasiu (71,9 mg, 0,339 mmol) și dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen]paladiu(II) (10 mg, 0,02 mmol) într-un solvent amestecat de apă (0,5 mL) și tert-butanol (0,5 mL) a fost purjat cu N<sub>2</sub> și apoi agitat la 100°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și apoi diluat cu EtOAc și apă. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Faza organică a fost uscată pe MgSO<sub>4</sub> și apoi concentrată sub vid. Materialul brut a fost utilizat direct fără purificare suplimentară. LC-MS calculată pentru  $C_{26}H_{18}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 436,1; găsită 436,1.

**Etapa 5:** 2-[6-(cianometoxi)-5-formil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitril



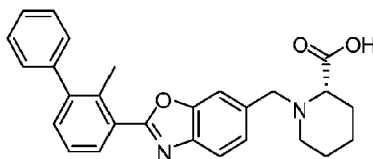
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3 cu 2-[6-(cianometoxi)-5-vinil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilul (produs din Etapa 4) înlocuind 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina în Etapa 4. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru  $C_{25}H_{16}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438,1; găsită 438,1.

**Etapa 6:** acid (2S)-1-[[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidin-2-carboxilic

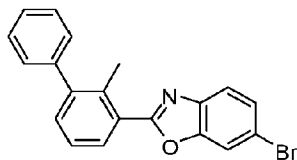
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 2-[6-(cianometoxi)-5-formil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilul (produs din Etapa 5) înlocuind {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilul în ultima etapă. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_{31}H_{27}N_4O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 551,2; găsită 551,2.

**Exemplul 38**

**Acid (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]metil]piperidin-2-carboxilic**



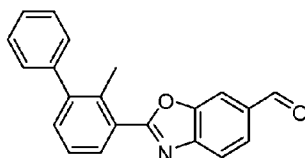
**Etapa 1: 6-bromo-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol**



5 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 2-amino-5-bromofenolul (*Blocuri combi, cat#SS-6172*) înlocuind 5-amino-2,4-dihidroxibenzoatul de metil în *Etapa 3*. Materialul brut a fost utilizat direct fără purificare suplimentară. LC-MS calculat pentru  $C_{20}H_{15}BrNO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 364,0$ ; găsită 364,0.

**Etapa 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-carbaldehidă**

10



15 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 3 cu 6-bromo-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazolul înlocuind 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina în *Etapele 3-4*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 30 % EtOAc/hexani. LC-MS calculat pentru  $C_{21}H_{16}NO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 314,1$ ; găsită 314,1.

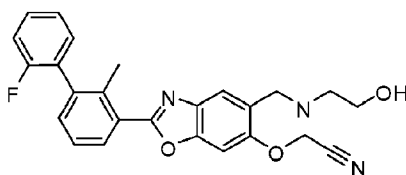
**Etapa 3: acid (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]metil]piperidin-2-carboxilic**

20 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 2 cu 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-carbaldehida (produs din *Etapa 2*) înlocuind 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehida în *Etapa 5*. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 10, acetonitril/apă+NH<sub>4</sub>OH) pentru a da produsul dorit. LC-MS calculată pentru  $C_{27}H_{27}N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 427,2$ ; găsită 427,1.

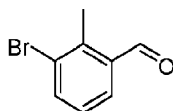
**Exemplul 39**

**[(2-(2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)-5-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]metil]-1,3-benzoxazol-6-il)oxi] acetonitril**

25



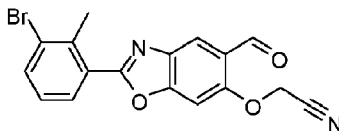
**Etapa 1: 3-bromo-2-metilbenzaldehidă**



30 Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 1 cu (3-bromo-2-metilfenil)metanolul (*Aurum Pharmtech, cat#q-7366*) înlocuind (2-metilbifenil-3-il)metanolul în *Etapa 1*. TLC a monitorizat terminarea reacției. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50 % EtOAc/hexani.

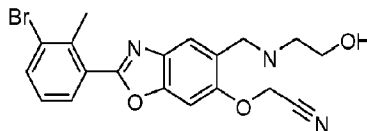
**Etapa 2: {[2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitril**

35



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 26 cu 3-bromo-2-metilbenzaldehida înlocuind 2-metilbifenil-3-carbaldehida în *Etapele 3-6*. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 50 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru  $C_{17}H_{12}BrN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371,0, 373,0; găsită 371,0, 373,0.

5 **Etapa 3:** [(2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitril



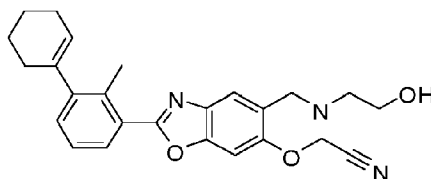
Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 27 cu [(2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitrilul înlocuind [(5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitrilul în ultima etapă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu 0 până la 70 % EtOAc/hexani. LC-MS calculată pentru  $C_{19}H_{19}BrN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 416,1, 418,1; găsită 416,1, 418,1.

10 **Etapa 4:** [(2-(2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitril

15 O soluție degazată cu N<sub>2</sub> de [(2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-[(2-hidroxietyl) amino]metil)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitril (10,7 mg, 0,0257 mmol), acid (2-fluorofenil)boronic (4,32 mg, 0,0308 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen] paladiu(II) (0,97 mg, 0,0013 mmol) și carbonat de sodiu (6,81 mg, 0,0643 mmol) într-un solvent amestecat de alcool de terț-butil (0,1 mL) și apă (0,05 mL) a fost încălzită la 100°C timp de 3 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{25}H_{23}FN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 432,2; găsită 432,2.

20 **Exemplul de referință 40**

25 [(2-(3-ciclohex-1-en-1-il-2-metilfenil)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitril



Acest compus a fost preparat utilizând proceduri similare cum s-a descris în Exemplul 39 cu 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanul (*Aldrich, cat#650277*) înlocuind acidul (2-fluorofenil)boronic în *Etapa 4*. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi purificat prin prep-HPLC (pH = 2, acetonitril/apă+TFA) pentru a da produsul dorit ca sare cu TFA. LC-MS calculată pentru  $C_{25}H_{28}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 418,2; găsită 418,2.

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

35 Testele au fost efectuate într-o placă de polistiren cu 384 de godeuri, neagră, standard, cu un volum final de 20 μL. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în DMSO și apoi adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost 1%. Testele au fost efectuate la 25°C în tampon PBS (pH 7,4) cu 0,05% Tween-20 și 0,1% BSA. Proteina PD-L1 umană recombinantă (19-238) cu o etichetă His la C-terminal a fost cumpărată de la AcroBiosystems (PD1-H5229). Proteina PD-1 umană recombinantă (25-167) cu etichetă Fc la C-terminal a fost de asemenea cumpărată de la AcroBiosystems (PD1-H5257). Proteinele PD-L1 și PD-1 au fost diluate în tampon de testare și 10 μL au fost adăugați la godeurile plăcii. Plăcile au fost centrifugate și proteinele au fost preincubate cu inhibitori timp de 40 minute. Incubarea a fost urmată de adăugarea a 10 μL de tampon de detecție HTRF suplimentat cu IgG anti-uman marcat cu Europiu criptat (PerkinElmer-AD0212) specific pentru Fc și anticorpul anti-His conjugat la SureLight®-Aloficocianină (APC, PerkinElmer-AD0059H). După centrifugare, placa a fost incubată la 25°C timp de 60 min. înainte de citirea pe un cititor de placă PHERAstar FS (665nm/620nm raport). Concentrațiile finale în test au fost - 3 nM PD1, 10 nM PD-L1, 1 nM IgG anti-umană europiu și 20 nM anti-His-aloficocianină. Determinarea IC<sub>50</sub> a fost efectuată prin ajustarea curbei activității de control procentuale versus log din concentrația inhibitoare utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

50 Compușii din prezenta divulgare, cum s-a exemplificat în Exemplele 1-40, au prezentat valori IC<sub>50</sub> în următoarele intervale: + = IC<sub>50</sub> ≤ 10 nM; ++ = 10 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 100 nM; +++ = 100 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 1000 nM

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

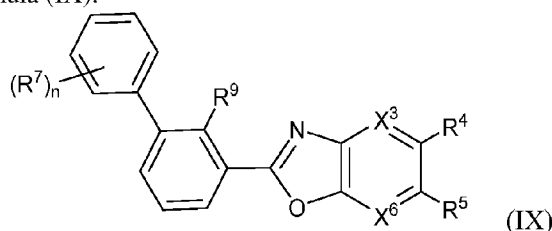
Tabelul 1

| Exemplu | IC <sub>50</sub> al HTRF PD-1/PD-L1 (nM) |
|---------|--|
| 1       | ++                                       |
| 2       | +++                                      |
| 3       | ++                                       |
| 4       | ++                                       |
| 5       | ++                                       |
| 6       | ++                                       |
| 7       | ++                                       |
| 8       | +  |
| 9       | +++                                      |
| 10      | ++                                       |
| 11      | +  |
| 12      | +  |
| 13      | ++                                       |
| 14      | +  |
| 15      | ++                                       |
| 16      | +  |
| 17      | ++                                       |
| 18      | +  |
| 19      | +++                                      |
| 20      | +++                                      |
| 21      | ++                                       |
| 22      | ++                                       |
| 23      | ++                                       |
| 24      | ++                                       |
| 25      | +++                                      |
| 26      | +  |
| 27      | +  |
| 28      | +  |
| 29      | ++                                       |
| 30      | +  |
| 31      | +  |
| 32      | +  |
| 33      | ++                                       |
| 34      | ++                                       |
| 35      | ++                                       |
| 36      | +  |
| 37      | ++                                       |
| 38      | ++                                       |

| Exemplu | IC <sub>50</sub> al HTRF PD-1/PD-L1 (nM) |
|---------|--|
| 39      | +  |
| 40      | ++                                       |

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

- NISHINO ET AL.: "Copper-mediated C-H/C-H Biaryl coupling of Benzoic Acid Derivatives and 1,3-Azoles", ANGEW. CHEM. INT. ED., vol. 52, no. 16, 19 March 2013 (2013-03-19), pages 4457-4461, XP002765836, DOI: 10.1002/anie.201300587 -& DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 November 2013 (2013-11-22), XP002766456, Database accession no. 1478989-52-4 -& DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2013, XP002766457, Database accession no. 2013:447446
- WO-A1-2013/033901
- WO-A1-2015/197028
- JP-A- 2013 084 945

**(57) Revendicări:****1. Un compus cu Formula (IX):**

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

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

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

R<sup>9</sup> este CH<sub>3</sub> sau CN;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectat în mod independent dintre H, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-14 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-14 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup>, cu condiția că cel puțin unul dintre R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> și R<sup>6</sup> este altul decât H;

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

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

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

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

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

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

fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>g</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1-3 substituenți R<sup>p</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub>, în care alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub> ai R<sup>p</sup> sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>q</sup>;

sau orice doi substituenți R<sup>a</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent dintre alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, aril C<sub>6-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril cu 5-6

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

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

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

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

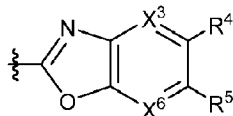
sau orice doi substituenți R<sup>o</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașati formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, haloalchil C<sub>1-4</sub>, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub> alchinil, în care alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, alchenil C<sub>2-4</sub>, și alchinil C<sub>2-4</sub> ai R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> sau R<sup>p</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R<sup>q</sup>;

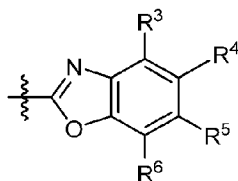
fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, haloalchil C<sub>1-6</sub>, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchiltio C<sub>1-6</sub>, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, și C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, în care alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heterocicloalchil cu 4-6 membri, și heteroaril cu 5-6 membri ai R<sup>q</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alchil C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalchil C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-6 membri și heterocicloalchil cu 4-6 membri și fiecare R<sup>12</sup> este în mod independent alchil C<sub>1-6</sub>; și

indicele n este un număr întreg dintre 1, 2, 3, 4 sau 5.

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



este:



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

- (a) X<sup>3</sup> este CH, R<sup>5</sup> este H și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>; sau
- (b) X<sup>3</sup> este CH și X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>.

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

- (a) R<sup>4</sup> este -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>; sau
- (b) R<sup>4</sup> este 2-hidroxiethylaminometil; sau
- (c) R<sup>4</sup> este 2-hidroxiethylaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil sau (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil.

**5.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările **1-4**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, în care R<sup>5</sup> este -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>.

**6.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările **1-4**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau stereoizomer al acestuia, în care R<sup>3</sup> și R<sup>5</sup> sunt fiecare H.

**7.** Compusul conform revendicării **4** sau **5**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- (a) R<sup>b</sup> este -NHR<sup>c</sup>; sau
- (b) R<sup>b</sup> este -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>

**8.** Compusul conform revendicării **7**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, în care:

- (a) R<sup>c</sup> este alchil C<sub>1-4</sub> substituit opțional cu un substituent R<sup>d</sup>; sau
- (b) doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent; sau
- (c) doi substituenți R<sup>c</sup> împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează un heterocicloalchil cu 6 membri substituit cu 1 substituent R<sup>h</sup>.

**9.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările **1-3**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia, în care R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre 2-hidroxiethylaminometil, 2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetil, (3-cianofenil)metoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 2-morfolino-4-iletoxi și piridin-2-ilmetoxi.

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

- (a)
  - Acid (2S)-1-{{2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic;
  - 2-({2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil}amino)etanol;
  - Acid (2S)-1-{{7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic;
  - 2-({7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil}amino)etanol;
  - Acid (2S)-1-{{2-(2-cianobifenil-3-il)-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic;
  - 3-(5-{{(2-hidroxiethyl)amino}metil}-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bifenil-2-carbonitril;
  - Acid (2S)-1-{{2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic;
  - 2-({2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil}amino) etanol;
  - Acid (2S)-1-{{2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidin-2-carboxilic; și
  - 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(5-{{(2-hidroxiethyl)amino}metil}-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)benzonitril;
- sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau
- (b)
  - Acid (2S)-1-{{6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil} piperidin-2-carboxilic;
  - {{5-{{(2-hidroxiethyl)amino}metil}-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il}oxi} acetonitril;

Acid (2S)-1-{{[6-(3-cianopropoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil} piperidin-2-carboxilic;

3-{{[5-{{[(2-hidroxi)etil]amino}metil}-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}metil} benzonitril;

2-{{[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil} amino}etanol;

2-{{[6-metoxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil} amino}etanol;

2-{{[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(2-morfolin-4-yletoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil} amino} etanol;

4-{{[5-{{[(2-hidroxi)etil]amino}metil}-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi} butanenitril;

Acid (2S)-1-{{[6-(cianometoxi)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-1,3-benzoxazol-5-il]metil}piperidin-2-carboxilic;

Acid (2S)-1-{{[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil}piperidin-2-carboxilic;

Acid (2S)-1-{{[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]metil}piperidin-2-carboxilic; și  
[(2-(2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)-5-{{[(2-hidroxi)etil]amino}metil}-1,3-benzoxazol-6-il]oxi} acetonitril;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

**11.** O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-9**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestuia, sau un compus conform revendicării **10**, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic sau excipient.

**12.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-9**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereozomer al acestuia; un compus conform revendicării **10**, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau o compoziție conform revendicării **11** pentru utilizare într-o metodă de inhibare a creșterii celulelor tumorale *in vitro*.

**13.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-9**, sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau un stereozomer al acestuia; un compus conform revendicării **10**, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau o compoziție conform revendicării **11** pentru utilizare în metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu inhibarea interacțiunii PD-1/PD-L1, în care boala sau tulburarea este o infecție virală sau cancer.

**14.** Compusul sau compoziția pentru utilizare conform revendicării **13**, în care boala sau tulburarea este cancerul.

**15.** Compusul sau compoziția pentru utilizare conform revendicării **14**, în care:

(a) cancerul este selectat dintre 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, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometriu, cancer endometrial, carcinom de col uterin, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, cancer de esofag, cancer al intestinului subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroide, cancer al glandei suprarenale, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer de penis, leucemii cronice sau acute, tumori solide de copilărie, limfom limfocitar, cancer de vezică, cancer al rinichiului, carcinom de pelvis renal, neoplasm al sistemului nervos central (CNS), limfom primar al sistemului nervos central (CNS), angiogeneză tumorală, tumoare a șirei spinării, gliom de stem cerebral, adenom pituitar, sarcom Kaposi, cancer epidermoid, cancer cu celule scuamoase, limfom cu celule T, cancere induse de mediu incluzându-le pe cele induse de azbest, melanom, melanom malign metastatic, cancer renal, carcinom al celulelor renale cu celule clare, cancer la prostată, cancer la sân, cancer la colon, cancer pulmonar, cancer pulmonar nonmicrocelular, tumori solide, cancer hepatic, cancer gastric, cancer la tiroidă, glioblastom, sarcom, cancere hematologice, limfom, leucemie, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mielogenă acută, (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom cu celule de manta, limfom non-Hodgkin (NHL), limfom non-Hodgkin (NHL) recidivat sau refractar, limfom folicular non-Hodgkin (NHL) recurrent, limfom Hodgkin, și mielom multiplu; sau

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

(c) cancerul este cancer pulmonar; sau

(d) cancerul este cancer pulmonar nonmicrocelular; sau

- (e) cancerul este cancer la rinichi; sau
- (f) cancerul este cancer hepatic; sau
- (g) cancerul este melanom; sau
- (h) cancerul este cancer de vezică; sau
- (i) cancerul este cancer de uretră; sau
- (j) cancerul este cancer renal; sau
- (k) cancerul este carcinom al celulelor renale cu celule clare.

**16.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările **1-9**, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un stereoizomer al acestuia; un compus conform revendicării **10**, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau o compoziție conform revendicării **11** pentru utilizare într-o metodă de amplificare, stimulare și/sau creștere a răspunsului imunitar la un pacient.