

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091983 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.02.08(22) Дата подачи заявки  
2019.02.19

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

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-(ФЕНИЛ)-2-(ФЕНИЛ)ПИРИМИДИН-4-КАРБОКСАМИДА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НРК1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/632,702; 62/672,772; 62/750,371

(32) 2018.02.20; 2018.05.17; 2018.10.25

(33) US

(86) PCT/US2019/018608

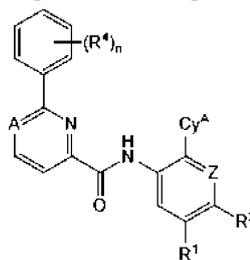
(87) WO 2019/164846 2019.08.29

(71) Заявитель:  
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:  
Вечоркин Олег, Пань Цзюнь,  
Сокольский Александр, Стайдьюхар  
Эван, Е Циньда, Яо Вэньцин (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным N-(фенил)-2-(фенил)пиримидин-4-карбоксамида и связанных с ними соединений формулы (I) в виде ингибиторов НРК1 (гематопоэтическая киназа предшественников 1) для лечения рака, например рака груди, колоректального рака, рака легких, рака яичников и рака предстательной железы. Предпочтительные соединения, например, N-(5-фтор-2-(2-(пиримидин-2-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида и N-(5-фтор-2-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида.



I

A1

202091983

202091983

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564928EA/061

### ПРОИЗВОДНЫЕ N-(ФЕНИЛ)-2-(ФЕНИЛ)ПИРИМИДИН-4-КАРБОКСАМИДА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НРК1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное описание относится к соединениям, а также их композициям и способам применения. Данные соединения модулируют активность киназы 1 гемопозитических предшественников (НРК1) и являются пригодными для лечения различных заболеваний, включая рак.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

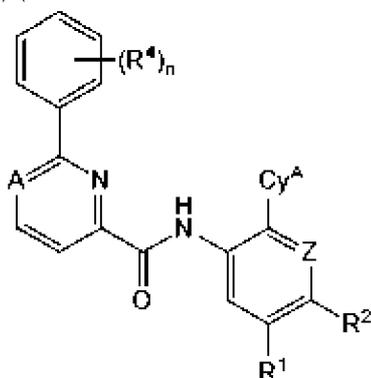
Киназа 1 гемопозитических предшественников (НРК1), первоначально клонированная из гемопозитических клеток-предшественников является членом семейства митоген-активируемых белковых киназ (МАР4К), которое включает МАР4К1/НРК1, МАР4К2/ГСК, МАР4К3/ГЛК, МАР4К4/НГК, МАР4К5/КНС и МАР4К6/МИНК (Hu, M.C., et al., *Genes Dev*, 1996. 10(18): p. 2251-64). НРК1 представляет особый интерес, поскольку она преимущественно экспрессируется в гемопозитических клетках, таких как Т-клетки, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и тучные клетки (Hu, M.C., et al., *Genes Dev*, 1996. 10(18): p. 2251-64; Kiefer, F., et al., *EMBO J*, 1996. 15(24): p. 7013-25). Было показано, что активность НРК1 киназы индуцируется при активации Т-клеточных рецепторов (TCR) (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12(4): p. 399-408), В-клеточных рецепторов (BCR) (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12(4): p. 399-408), рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ R) (Wang, W., et al., *J Biol Chem*, 1997. 272(36): p. 22771-5; Zhou, G., et al., *J Biol Chem*, 1999. 274(19): p. 13133-8) или G<sub>s</sub>-связанных PGE<sub>2</sub> рецепторов (EP2 и EP4) (Ikegami, R., et al., *J Immunol*, 2001. 166(7): p. 4689-96). Таким образом, НРК1 регулирует разнообразные функции различных иммунных клеток.

НРК1 играет важную роль в регуляции функций различных иммунных клеток и участвует в аутоиммунных заболеваниях и противоопухолевом иммунитете (Shui, J.W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8(1): p. 84-91; Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): p. 11037-48). НРК1 нокаутированные мыши были более восприимчивы к индукции экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) (Shui, J.W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8(1): p. 84-91). У человека, НРК1 была подавлена в периферических мононуклеарных клетках крови больных псориатическим артритом или в Т-клетках больных системной красной волчанкой (СКВ) (Batliwalla, F.M., et al., *Mol Med*, 2005. 11(1-12): p. 21-9). Данные наблюдения позволили предположить, что ослабление активности НРК1 может способствовать аутоиммунитету у пациентов. Кроме того, НРК1 может также контролировать противоопухолевый иммунитет механизмами, зависимыми от Т-клеток. В PGE<sub>2</sub>-продуцирующей модели опухоли карциномы легкого Льюиса, опухоли развивались медленнее у НРК1-нокаутированных мышей по сравнению с диким типом мышей (см. US 2007/0087988). Кроме того, было показано, что адаптивный перенос НРК1

дефицитных Т-клеток был более эффективным в борьбе с ростом опухоли и метастазированием, чем Т-клеток дикого типа (Alzabin, S., et al., *Cancer Immunol Immunother*, 2010. 59(3): p. 419-29). Точно так же, BMDC из НРК1 нокаутированных мышей были более эффективными для вызова Т-клеточного ответа для устранения карциномы легкого Льюиса по сравнению с диким типом BMDC (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182(10): p. 6187-94). Эти данные, в сочетании с ограниченной экспрессией НРК1 в гемопоэтических клетках и отсутствием влияния на нормальное развитие иммунных клеток, предполагает, что НРК1 является мишенью лекарственного средства для усиления противоопухолевого иммунитета. Соответственно, существует потребность в новых соединениях, которые модулируют активность НРК1.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание относится, *помимо прочего*, к соединению Формулы (I):



I'

или его фармацевтически приемлемой соли, где составные переменные определены в данном документе.

Данное описание также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по данному описанию, или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

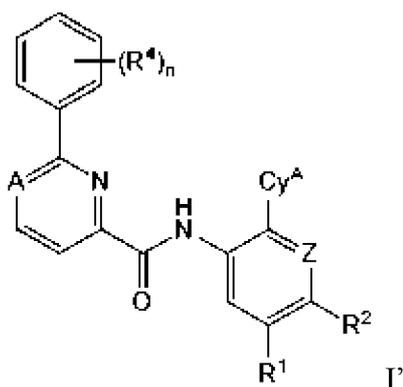
Данное изобретение дополнительно относится к способам ингибирования активности НРК1, которые включают введение субъекту соединения по данному описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Данное описание также относится к применениям соединений, описанных в данном документе, в производстве лекарственного средства для применения в лечении. Данное описание также относится к соединениям, описанным в данном документе, для применения в лечении.

Данное изобретение дополнительно относится к способам лечения заболевания или расстройства у пациента, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по данному описанию или его фармацевтически приемлемой соли.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### *Соединения*

Данное описание относится к соединению Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$Cy^A$  представляет собой  $C_{3-12}$  циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-12}$  циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или  $CR^{16}$ ;

$R^{16}$  выбран из H, D,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a16}$ ,  $SR^{a16}$ ,  $C(O)R^{b16}$ ,  $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $C(O)OR^{a16}$ ,  $OC(O)R^{b16}$ ,  $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $NR^{c16}R^{d16}$ ,  $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ ,  $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$ ,  $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $NR^{c16}S(O)R^{b16}$ ,  $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$ ,  $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ ,  $S(O)R^{b16}$ ,  $S(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $S(O)_2R^{b16}$ ,  $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$  и  $BR^{h16}R^{i16}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{a15}$  и  $NR^{c15}R^{d15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NOR^a)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$  и  $BR^hR^i$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Cy^2$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом

углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Z$  представляет собой  $N$  или  $CR^3$ ;

$R^3$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Cy^3$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  и  $BR^{h4}R^{i4}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

$Cy^3$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из:  $N$ ,  $O$  и  $S$ ; где указанные  $N$  и  $S$  являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена,  $D$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a8}$ ,  $SR^{a8}$ ,  $C(O)R^{b8}$ ,  $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(O)OR^{a8}$ ,  $OC(O)R^{b8}$ ,  $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ ,  $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(=NR^{e8})R^{b8}$ ,  $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ ,  $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)R^{b8}$ ,  $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)_2R^{b8}$ ,  $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$  и  $BR^{h8}R^{i8}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена,  $D$ ,

CN, OR<sup>a9</sup>, SR<sup>a9</sup>, C(O)R<sup>b9</sup>, C(O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(O)OR<sup>a9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(O)OR<sup>a9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(O)R<sup>b9</sup>, S(O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup> и BR<sup>h9</sup>R<sup>i9</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR<sup>a10</sup>, SR<sup>a10</sup>, C(O)R<sup>b10</sup>, C(O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, C(O)OR<sup>a10</sup>, NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(O)R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(O)OR<sup>a10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(O)R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, S(O)R<sup>b10</sup>, S(O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>A</sup> выбран из H, D, Cy<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a11</sup>, SR<sup>a11</sup>, C(O)R<sup>b11</sup>, C(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(O)OR<sup>a11</sup>, OC(O)R<sup>b11</sup>, OC(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(O)OR<sup>a11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=NR<sup>e11</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NOR<sup>a11</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NR<sup>e11</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=NR<sup>e11</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, S(O)R<sup>b11</sup>, S(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup> и BR<sup>h11</sup>R<sup>i11</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

Cy<sup>1</sup> выбран из C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(O)R<sup>b12</sup>, C(O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(O)OR<sup>a12</sup>, OC(O)R<sup>b12</sup>, OC(O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(O)R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(O)OR<sup>a12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=NR<sup>e12</sup>)R<sup>b12</sup>, C(=NOR<sup>a12</sup>)R<sup>b12</sup>, C(=NR<sup>e12</sup>)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=NR<sup>e12</sup>)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(O)R<sup>b12</sup>,



членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> и BR<sup>h2</sup>R<sup>i2</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>12</sup>;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NOR<sup>a5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> и BR<sup>h5</sup>R<sup>i5</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> и BR<sup>h6</sup>R<sup>i6</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен, каждый, являются необязательно

замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a7}$ ,  $SR^{a7}$ ,  $C(O)R^{b7}$ ,  $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)R^{b7}$ ,  $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)_2R^{b7}$  и  $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^a$ ,  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

или любые  $R^c$  и  $R^d$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^b$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^e$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^h$  и  $R^i$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^h$  и  $R^i$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

или любые  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{e1}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

или любые  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{b2}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b3}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

или любые  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{e4}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$ , присоединенные к одному атому B, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

или любые  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{e5}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

или любые  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{b6}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a7}$ ,  $R^{c7}$  и  $R^{d7}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил,

каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b7}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

или любые  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{b8}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{e8}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

или любые  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{b9}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a10}$ ,  $R^{c10}$  и  $R^{d10}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

или любые  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{b11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{e11}$  независимо выбран из Н, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминсульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминоссульфонила;

каждый  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$

диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

или любые  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{b12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{e12}$  независимо выбран из Н, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a13}$ ,  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

или любые  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{b13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10

членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{h13}$  и  $R^{i13}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h13}$  и  $R^{i13}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a14}$ ,  $R^{c14}$  и  $R^{d14}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a16}$ ,  $R^{c16}$  и  $R^{d16}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b16}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{h16}$  и  $R^{i16}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h16}$  и  $R^{i16}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила; и

каждый  $R^g$  независимо выбран из ОН,  $NO_2$ , CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{3-6}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкилена,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкокси,  $HO-C_{1-3}$  алкокси,  $HO-C_{1-3}$  алкила, циано- $C_{1-3}$  алкила,  $H_2N-C_{1-3}$  алкила, амина,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди( $C_{1-6}$  алкил)амино, тио,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфинила,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбониламино,  $C_{1-6}$  алкилсульфониламино, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, ди( $C_{1-6}$

алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C<sub>1-6</sub> алкиламиносульфониламино, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C<sub>1-6</sub> алкиламинокарбониламино и ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминокарбониламино; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Данное описание относится к соединению Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Sy<sup>A</sup> представляет собой C<sub>3-12</sub> циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-12</sub> циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>A</sup>;

A представляет собой N или CR<sup>16</sup>;

R<sup>16</sup> выбран из H, D, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>al6</sup>, SR<sup>al6</sup>, C(O)R<sup>bl6</sup>, C(O)NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup>, C(O)OR<sup>al6</sup>, OC(O)R<sup>bl6</sup>, OC(O)NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup>, NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup>, NR<sup>cl6</sup>C(O)R<sup>bl6</sup>, NR<sup>cl6</sup>C(O)OR<sup>al6</sup>, NR<sup>cl6</sup>C(O)NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup>, NR<sup>cl6</sup>S(O)R<sup>bl6</sup>, NR<sup>cl6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>bl6</sup>, NR<sup>cl6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup>, S(O)R<sup>bl6</sup>, S(O)NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>bl6</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cl6</sup>R<sup>dl6</sup> и BR<sup>hl6</sup>R<sup>il6</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из H, D, галогена, CN, C<sub>1-6</sub> алкила и OR<sup>al5</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из H, D, Sy<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN и NO<sub>2</sub>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>;

Sy<sup>2</sup> выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>;

Z представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из H, D, Sy<sup>3</sup>, галогена и CN;

Sy<sup>3</sup> представляет собой 6-10 членный гетероарил; где указанный 6-10 членный

гетероарил, каждый, имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3, или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a8}$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $OR^{a11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$  и  $NR^{c11}R^{d11}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Cy^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена, D, CN,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a2}$ ;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-10}$  циклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^{a16}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, амина,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила; и

n равно 0, 1, 2, или 3.

Данное описание относится к соединению Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$Cy^A$  представляет собой 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил, каждый, является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или  $CR^{16}$ ;

$R^{16}$  выбран из H, D,  $C_{1-6}$  алкила, галогена, CN и  $OR^{16}$ ;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила и  $OR^{15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена и CN; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Cy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

Z представляет собой N или  $CR^3$ ;

$R^3$  выбран из H, D,  $Cy^3$ , галогена и CN;

$Cy^3$  представляет собой 6-10 членный гетероарил; где указанный 6-10 членный гетероарил, каждый, имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3, или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{18}$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $OR^{11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$  и  $NR^{c11}R^{d11}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Cy^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена, D, CN,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ ;  
 каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a2}$ ;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-10}$  циклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

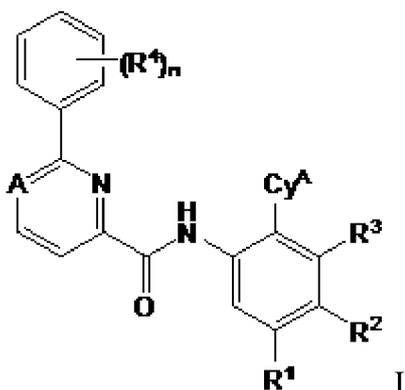
каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^{a16}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, амина,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила; и

n равно 0, 1, 2, или 3.

Данное описание относится к соединению Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$Cy^A$  представляет собой  $C_{3-12}$  циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является

необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-12}$  циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или CF;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{a15}$  и  $NR^{c15}R^{d15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Sy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NOR^a)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$  и  $BR^{hR^i}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Sy^2$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$R^3$  выбран из H, D,  $Sy^3$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  и  $BR^{h4}R^{i4}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

$Sy^3$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a8}$ ,  $SR^{a8}$ ,  $C(O)R^{b8}$ ,  $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(O)OR^{a8}$ ,  $OC(O)R^{b8}$ ,  $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ ,  $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(=NR^{e8})R^{b8}$ ,  $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ ,  $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)R^{b8}$ ,  $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)_2R^{b8}$ ,  $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$  и  $BR^{h8}R^{i8}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a9}$ ,  $SR^{a9}$ ,  $C(O)R^{b9}$ ,  $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(O)OR^{a9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ ,  $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(O)R^{b9}$ ,  $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(O)_2R^{b9}$ ,  $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$  и  $BR^{h9}R^{i9}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a10}$ ,  $SR^{a10}$ ,  $C(O)R^{b10}$ ,  $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ ,  $C(O)OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}R^{d10}$ ,  $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ ,  $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ ,  $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ ,  $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ,  $S(O)R^{b10}$ ,  $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ ,  $S(O)_2R^{b10}$  и  $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ ,  $SR^{a11}$ ,  $C(O)R^{b11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(O)OR^{a11}$ ,  $OC(O)R^{b11}$ ,  $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ ,  $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)R^{b11}$ ,  $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b11}$ ,  $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$  и  $BR^{h11}R^{i11}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Su^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a12}$ ,  $SR^{a12}$ ,  $C(O)R^{b12}$ ,  $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(O)OR^{a12}$ ,  $OC(O)R^{b12}$ ,  $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ ,  $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(=NR^{e12})R^{b12}$ ,  $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ ,  $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(O)R^{b12}$ ,  $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(O)_2R^{b12}$ ,  $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$  и  $BR^{h12}R^{i12}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a13}$ ,  $SR^{a13}$ ,  $C(O)R^{b13}$ ,  $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ ,  $C(O)OR^{a13}$ ,  $NR^{c13}R^{d13}$ ,  $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ ,  $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ ,  $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ ,  $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ ,  $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ ,  $S(O)R^{b13}$ ,  $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ ,  $S(O)_2R^{b13}$ ,  $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$  и  $BR^{h13}R^{i13}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a14}$ ,  $SR^{a14}$ ,  $C(O)R^{b14}$ ,  $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ ,  $C(O)OR^{a14}$ ,  $NR^{c14}R^{d14}$ ,  $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ ,  $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ ,  $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ ,  $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ ,  $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ,  $S(O)R^{b14}$ ,  $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ ,  $S(O)_2R^{b14}$  и  $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил

и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})R^{b1}$ ,  $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$  и  $BR^{h1}R^{i1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ ,  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$  и  $BR^{h2}R^{i2}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ ,

$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  и  $BR^{h5}R^{i5}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  и  $BR^{h6}R^{i6}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a7}$ ,  $SR^{a7}$ ,  $C(O)R^{b7}$ ,  $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)R^{b7}$ ,  $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)_2R^{b7}$  и  $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^a$ ,  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

или любые  $R^c$  и  $R^d$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^b$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил,

каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^e$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^h$  и  $R^i$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^h$  и  $R^i$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

или любые  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{e1}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил,

каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

или любые  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{b2}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b3}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

или любые  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{e4}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

или любые  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{e5}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

или любые  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{b6}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a7}$ ,  $R^{c7}$  и  $R^{d7}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b7}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

или любые  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{b8}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{e8}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила,

карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

или любые  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{b9}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a10}$ ,  $R^{c10}$  и  $R^{d10}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо

выбранными из  $R^7$ ;

или любые  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{b11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{e11}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

или любые  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{b12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{e12}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a13}$ ,  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

или любые  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{b13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{h13}$  и  $R^{i13}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h13}$  и  $R^{i13}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a14}$ ,  $R^{c14}$  и  $R^{d14}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^g$  независимо выбран из ОН,  $NO_2$ , CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{3-6}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкилена,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$

алкокси, HO-C<sub>1-3</sub> алкокси, HO-C<sub>1-3</sub> алкила, циано-C<sub>1-3</sub> алкила, H<sub>2</sub>N-C<sub>1-3</sub> алкила, amino, C<sub>1-6</sub> алкиламино, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)амино, тио, C<sub>1-6</sub> алкилтио, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинила, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонила, карбамоила, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоила, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)карбамоила, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламино, C<sub>1-6</sub> алкилсульфониламино, аминосульфонила, C<sub>1-6</sub> алкиламиносульфонила, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C<sub>1-6</sub> алкиламиносульфониламино, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C<sub>1-6</sub> алкиламинокрбониламино и ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминокрбониламино; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что R<sup>4</sup> не представляет собой незамещенный или замещенный 4-морфолинил, 4-тиоморфолинил, 1-оксидо-4-тиоморфолинил и 1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложено соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Cy<sup>A</sup> представляет собой C<sub>3-12</sub> циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-12</sub> циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>A</sup>;

A представляет собой N или CF;

R<sup>1</sup> выбран из H, D, галогена, CN, C<sub>1-6</sub> алкила, OR<sup>a15</sup> и NR<sup>c15</sup>R<sup>d15</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из H, D, Cy<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NOR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup> и BR<sup>hR<sup>i</sup></sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>;

Cy<sup>2</sup> выбран из C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный

гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$R^3$  выбран из H, D,  $Cy^3$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  и  $BR^{h4}R^{i4}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

$Cy^3$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a8}$ ,  $SR^{a8}$ ,  $C(O)R^{b8}$ ,  $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(O)OR^{a8}$ ,  $OC(O)R^{b8}$ ,  $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ ,  $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(=NR^{e8})R^{b8}$ ,  $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ ,  $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)R^{b8}$ ,  $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)_2R^{b8}$ ,  $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$  и  $BR^{h8}R^{i8}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a9}$ ,  $SR^{a9}$ ,  $C(O)R^{b9}$ ,  $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(O)OR^{a9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ ,  $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(O)R^{b9}$ ,  $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(O)_2R^{b9}$ ,  $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$  и  $BR^{h9}R^{i9}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$

циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a10}$ ,  $SR^{a10}$ ,  $C(O)R^{b10}$ ,  $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ ,  $C(O)OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}R^{d10}$ ,  $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ ,  $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ ,  $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ ,  $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ,  $S(O)R^{b10}$ ,  $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ ,  $S(O)_2R^{b10}$  и  $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ ,  $SR^{a11}$ ,  $C(O)R^{b11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(O)OR^{a11}$ ,  $OC(O)R^{b11}$ ,  $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ ,  $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)R^{b11}$ ,  $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b11}$ ,  $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$  и  $BR^{h11}R^{i11}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Cy^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a12}$ ,  $SR^{a12}$ ,  $C(O)R^{b12}$ ,  $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(O)OR^{a12}$ ,  $OC(O)R^{b12}$ ,  $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ ,  $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(=NR^{e12})R^{b12}$ ,  $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ ,  $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(O)R^{b12}$ ,  $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(O)_2R^{b12}$ ,  $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$  и  $BR^{h12}R^{i12}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10

членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a13}$ ,  $SR^{a13}$ ,  $C(O)R^{b13}$ ,  $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ ,  $C(O)OR^{a13}$ ,  $NR^{c13}R^{d13}$ ,  $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ ,  $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ ,  $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ ,  $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ ,  $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ ,  $S(O)R^{b13}$ ,  $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ ,  $S(O)_2R^{b13}$ ,  $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$  и  $BR^{h13}R^{i13}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^9$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a14}$ ,  $SR^{a14}$ ,  $C(O)R^{b14}$ ,  $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ ,  $C(O)OR^{a14}$ ,  $NR^{c14}R^{d14}$ ,  $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ ,  $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ ,  $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ ,  $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ ,  $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ,  $S(O)R^{b14}$ ,  $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ ,  $S(O)_2R^{b14}$  и  $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})R^{b1}$ ,  $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$ ,  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$  и  $BR^{h1}R^{i1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$

$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$  и  $BR^{h2}R^{i2}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  и  $BR^{h5}R^{i5}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  и  $BR^{h6}R^{i6}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a7}$ ,  $SR^{a7}$ ,  $C(O)R^{b7}$ ,  $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}R^{d7}$ ,

$\text{NR}^{c7}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b7}$ ,  $\text{NR}^{c7}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a7}$ ,  $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b7}$ ,  $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$ ,  $\text{NR}^{c7}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b7}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b7}$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c7}\text{R}^{d7}$ ; где указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^g$ ;

каждый  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^{10}$ ;

или любые  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^{10}$ ;

каждый  $\text{R}^b$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^{10}$ ;

каждый  $\text{R}^e$  независимо выбран из H, CN,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкилтио,  $\text{C}_{1-6}$  алкилсульфонила,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбонила,  $\text{C}_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $\text{C}_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $\text{C}_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $\text{C}_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из OH и  $\text{C}_{1-6}$  алкокси;

или любые  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $\text{C}_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_{1-6}$  алкила;

каждый  $\text{R}^{a1}$ ,  $\text{R}^{c1}$  и  $\text{R}^{d1}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^{11}$ ;

или любые  $\text{R}^{c1}$  и  $\text{R}^{d1}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^{11}$ ;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{e1}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

или любые  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{b2}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b3}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

или любые  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{e4}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

или любые  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10

членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{e5}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

или любые  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{b6}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a7}$ ,  $R^{c7}$  и  $R^{d7}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b7}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются

необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

или любые  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{b8}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{e8}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

или любые  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{b9}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил,

каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a10}$ ,  $R^{c10}$  и  $R^{d10}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

или любые  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{b11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{e11}$  независимо выбран из Н, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминсульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминоссульфонила;

каждый  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$

алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

или любые  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{b12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{e12}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a13}$ ,  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

или любые  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{b13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{hl3}$  и  $R^{il3}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;  
или любые  $R^{hl3}$  и  $R^{il3}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{al4}$ ,  $R^{cl4}$  и  $R^{dl4}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{bl4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{al5}$ ,  $R^{cl5}$  и  $R^{dl5}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^g$  независимо выбран из ОН,  $NO_2$ , CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{3-6}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкилена,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкокси,  $HO-C_{1-3}$  алкокси,  $HO-C_{1-3}$  алкила, циано- $C_{1-3}$  алкила,  $H_2N-C_{1-3}$  алкила, амина,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди( $C_{1-6}$  алкил)амино, тио,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфинил,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбониламино,  $C_{1-6}$  алкилсульфониламино, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфониламино, ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфониламино, аминакарбониламино,  $C_{1-6}$  алкиламинакарбониламино и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминикарбониламино; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложено соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где

$Sy^A$  представляет собой 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-12 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N;

$R^1$  выбран из Н, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила и  $OR^{al5}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена и CN; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Cy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$R^3$  выбран из H, D,  $Cy^3$ , галогена и CN;

$Cy^3$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 5-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a8}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN,  $OR^{a9}$  и  $NR^{c9}R^{d9}$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $OR^{a11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$  и  $NR^{c11}R^{d11}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Cy^1$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 5-10 членный гетероарил, каждый, является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена, D, CN,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN

и  $OR^{a2}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-10}$  циклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила; и

n равно 0, 1, 2, или 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложено соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Sy^A$  представляет собой  $C_{3-12}$  циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-12}$  циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или  $CR^{16}$ ;

$R^{16}$  выбран из H, D,  $C_{1-6}$  алкила, галогена, CN и  $OR^{a16}$ ;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила и  $OR^{a15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Sy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN и  $S(O)_2R^b$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Sy^2$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где

указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из H, D, Cy<sup>3</sup>, галогена и CN;

Cy<sup>3</sup> представляет собой 6-10 членный гетероарил; где указанный 6-10 членный гетероарил каждый имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3, или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, галогена, D, CN и OR<sup>a8</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из галогена, D и CN;

R<sup>A</sup> выбран из H, D, Cy<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, OR<sup>a11</sup>, C(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup> и NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

Cy<sup>1</sup> выбран из C<sub>3-10</sub> циклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, галогена, D, CN, OR<sup>a12</sup> и NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR<sup>a1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> и NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>11</sup>;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, D, CN и OR<sup>a2</sup>;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил;

каждый R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>3-10</sub> циклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>11</sup>;

каждый R<sup>a2</sup>, R<sup>c2</sup> и R<sup>d2</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>a8</sup>, R<sup>c8</sup> и R<sup>d8</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>a11</sup>, R<sup>c11</sup> и R<sup>d11</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;  
 каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;  
 где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями,  
 независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^{a16}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила; и

n равно 0, 1, 2, или 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  представляет собой 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил, каждый, является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  выбран из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 3-аминопирролидин-1-ила; 2-(аминометил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ила; 2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила; 2-метилпиперазин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(гидроксиметил)морфолино; 5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; (2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 5-(пропилкарбамоил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)-метилпиперазин-1-ила; 6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила; 4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ила; 3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 4-амино-2-метилпиперидин-1-ила; пиперидин-4-ила; 4-(диметиламино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)-4-(изопропиламино)пирролидин-1-ила; 4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 2-(гидроксиметил)морфолино; 2-(2-((диметиламино)метил)морфолино); 2-(цианометил)морфолино; 3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ила; 3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(метоксиметил)азетидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)азетидин-1-ила; 2-((диметиламино)метил)азетидин-1-ила; 4-метилпиперазин-1-ила; и 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  выбран из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 3-аминопирролидин-1-ила; 2-(аминометил)пирролидин-

1-ила; 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ила; 2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила; 2-метилпиперазин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(гидроксиметил)морфолино; 5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; (2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 5-(пропилкарбамоил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)-метилпиперазин-1-ила; 6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила; 4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ила; 3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; и 4-амино-2-метилпиперидин-1-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  выбран из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 3-аминопирролидин-1-ила; 2-(аминаметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ила; 2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила; 2-метилпиперазин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(гидроксиметил)морфолино; 5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; (2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; и 5-(пропилкарбамоил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  выбран из 4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)-метилпиперазин-1-ила; 6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила; 4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ила; 3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; и 4-амино-2-метилпиперидин-1-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  представляет собой 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  представляет собой 5-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  выбран из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанила, пирролидинила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил, где указанный  $C_{3-10}$  циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ . В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^A$  выбран из циклопентила и циклогексила, где указанные циклопентил и циклогексил являются необязательно замещенными  $NH_2$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения А представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения А представляет собой CF.

В некоторых вариантах реализации изобретения А представляет собой CR<sup>16</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>16</sup> представляет собой H, CN или OR<sup>16</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>16</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>16</sup> представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> выбран из H, D, галогена, CN, C<sub>1-6</sub> алкила и OR<sup>15</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> выбран из H, D, F, CN, метила, гидроксиметила и метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой H или D. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой D.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой OR<sup>15</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой гидроксиметил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>2</sup> выбран из H, D, Cy<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup> и S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>2</sup> выбран из H, D, Cy<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup> и NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>2</sup> выбран из H, D, Cy<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN и OR<sup>a</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена и CN; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила, галогена и  $S(O)_2R^b$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила и галогена; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой H или D. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой D.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  выбран из изопропила, F, Cl, Br и  $S(O)_2CH_3$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  выбран из Br, Cl и F.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой Br.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой  $S(O)_2CH_3$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^2$  представляет собой  $Cy^2$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный

гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^2$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

$Su^2$  выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила; 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила; 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила; 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила; 2-метилпиридин-3-ила; 4-метоксипиридин-3-ила; 4-цианопиридин-3-ила; 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ила; морфолино; азетидин-1-ила; 2-(метоксиметил)азетидин-1-ила; 3-цианопиридин-4-ила; 3-метоксипиридин-4-ила; 2-циано-6-фторфенила; 3-цианопиридин-2-ила; 4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ила; тетрагидро-2H-пиран-4-ила; 5-циано-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила; и 1-цианоциклопропила. В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^2$  выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила; 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила; 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила; 1-метил-6-оксо-1,6-цианопиридин-3-ила; 2-метилпиридин-3-ила; 4-метоксипиридин-3-ила; 4-цианопиридин-3-ила; 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ила; морфолино; азетидин-1-ила; 2-(метоксиметил)азетидин-1-ила; 3-цианопиридин-4-ила; 3-метоксипиридин-4-ила; 2-циано-6-фторфенила; 3-цианопиридин-2-ила; и 4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^2$  выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила; 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила; 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила; 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила; 2-метилпиридин-3-ила; 4-метоксипиридин-3-ила; 4-цианопиридин-3-ила; 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ила; морфолино; и азетидин-1-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^2$  выбран из 2-(метоксиметил)азетидин-1-ила; 3-цианопиридин-4-ила; 3-метоксипиридин-4-ила; 2-циано-6-фторфенила; 3-цианопиридин-2-ила; и 4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^2$  выбран из 3-цианопиридин-4-ила; 4-цианопиридин-3-ила; и 3-цианопиридин-2-ила. В некоторых вариантах реализации изобретения  $Su^2$  представляет собой 4-цианопиридин-3-ил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Z$  представляет собой  $N$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Z$  представляет собой  $CR^3$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Su^3$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  и  $BR^{h4}R^{i4}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Su^3$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$  и  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил,

каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  выбран из H, D,  $Cy^3$ , галогена и CN. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  выбран из H, D, F, Br и CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой H или D. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой D.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой Br.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^3$  представляет собой  $Cy^3$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^3$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 5-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^3$  представляет собой 6-10 членный гетероарил; где указанный 6-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 6-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^3$  выбран из пиридин-3-ила и 1-метил-1H-пиразол-4-ила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a8}$ ,  $SR^{a8}$ ,  $C(O)R^{b8}$ ,  $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(O)OR^{a8}$ ,  $OC(O)R^{b8}$ ,  $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ ,  $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(=NR^{e8})R^{b8}$ ,  $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ ,  $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)R^{b8}$ ,  $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)_2R^{b8}$ ,  $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$  и  $BR^{h8}R^{i8}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$

алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, D, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a8</sup>, SR<sup>a8</sup>, C(O)R<sup>b8</sup>, C(O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(O)OR<sup>a8</sup>, NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(O)R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(O)OR<sup>a8</sup>, S(O)R<sup>b8</sup>, S(O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R<sup>5</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>4</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, галогена, D, CN и OR<sup>a8</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>5</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, D, CN и OR<sup>a8</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>5</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, D, CN и OR<sup>a8</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из D, метила, F, Cl, CN, метокси, метокси-d3, этокси, дифторметокси и циклопропила.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из галогена и OR<sup>a8</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из F и метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из галогена.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из F и Cl.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из F и метила.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>4</sup> представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>4</sup> не представляет собой незамещенный или замещенный 4-морфолинил, незамещенный или замещенный 4-тиоморфолинил, незамещенный или замещенный 1-оксидо-4-тиоморфолинил, или незамещенный или замещенный 1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, D, CN, OR<sup>a9</sup> и NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из F и D.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>A</sup> выбран из H, D, Cy<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a11</sup>, SR<sup>a11</sup>, C(O)R<sup>b11</sup>, C(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(O)OR<sup>a11</sup> и NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $OR^{al1}$ ,  $C(O)NR^{cl1}R^{dl1}$  и  $NR^{cl1}R^{dl1}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^A$  выбран из  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{al1}$ ,  $C(O)NR^{cl1}R^{dl1}$  и  $NR^{cl1}R^{dl1}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^A$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^A$  выбран из метила и этила; где указанные метил и этил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^A$  представляет собой  $Cy^1$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^A$  выбран из OH,  $NH_2$ , аминометила, гидроксиметила, метоксиметила, OH, пиридинила, этила, гидроксиэтила и пропилкарбамоила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил и 5-10 членный гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^1$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; и где указанный 5-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^1$  представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах реализации изобретения  $Cy^1$  представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{al2}$ ,  $SR^{al2}$ ,  $C(O)R^{bl2}$ ,  $C(O)NR^{cl2}R^{dl2}$ ,  $C(O)OR^{al2}$ ,  $OC(O)R^{bl2}$  и  $NR^{cl2}R^{dl2}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3

или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена, D, CN,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^7$  независимо выбран из CN,  $OR^{a12}$ ,  $NR^{c12}R^{d12}$  и D.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^7$  независимо выбран из  $OR^{a12}$ , D и  $NR^{c12}R^{d12}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^7$  независимо выбран из D, CN,  $NH_2$  и метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^7$  независимо выбран из OH, D,  $NH_2$  и метокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$  и  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, OH,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, CN, OH,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{10}$  независимо выбран из OH, CN, метила, гидроксиметила, метилкарбамоила, метокси, морфолино и циклобутиламино.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{10}$  независимо выбран из OH, F, CN, метила, гидроксиметила, метилкарбамоила, метокси, морфолино и циклобутиламино.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a2}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^{11}$  представляет собой

OR<sup>a2</sup>. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>11</sup> представляет собой OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>13</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>13</sup> представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>3-10</sub> циклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>11</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>3-10</sub> циклоалкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>3-10</sub> циклоалкил, каждый, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>11</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a2</sup>, R<sup>c2</sup> и R<sup>d2</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a2</sup>, R<sup>c2</sup> и R<sup>d2</sup> независимо представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a8</sup>, R<sup>c8</sup> и R<sup>d8</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a8</sup>, R<sup>c8</sup> и R<sup>d8</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> и R<sup>d9</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> и R<sup>d9</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a11</sup>, R<sup>c11</sup> и R<sup>d11</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a11</sup>, R<sup>c11</sup> и R<sup>d11</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a12</sup>, R<sup>c12</sup> и R<sup>d12</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sup>a12</sup> представляет собой H.

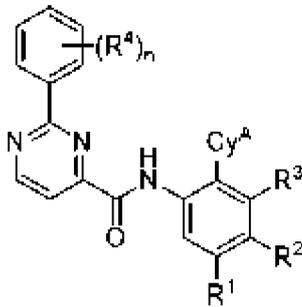
В некоторых вариантах реализации изобретения, R<sup>c12</sup> и R<sup>d12</sup> каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a15</sup>, R<sup>c15</sup> и R<sup>d15</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R<sup>a15</sup>, R<sup>c15</sup> и R<sup>d15</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R^g$  представляет собой OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 0. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 1. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 3. В некоторых вариантах реализации изобретения  $n$  равно 4.

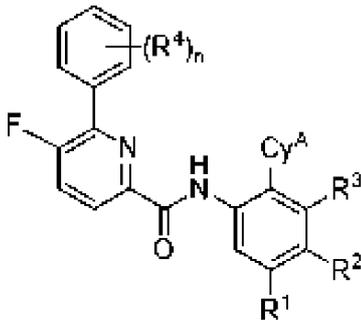
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IA:



IA,

или его фармацевтически приемлемая соль.

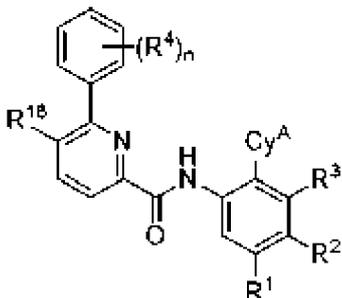
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IB:



IB,

или его фармацевтически приемлемая соль.

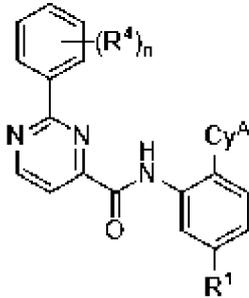
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IC:



IC,

или его фармацевтически приемлемая соль.

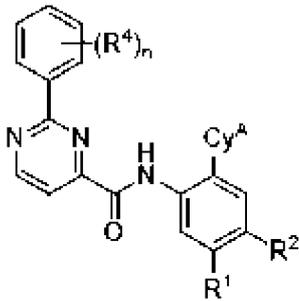
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IIА:



IIА,

или его фармацевтически приемлемая соль.

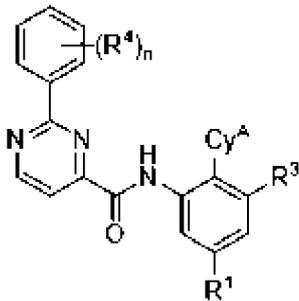
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IIВ:



IIВ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

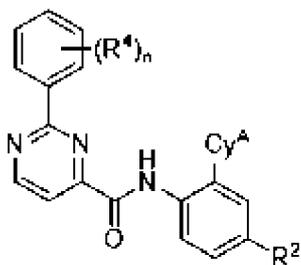
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IIС:



IIС,

или его фармацевтически приемлемая соль.

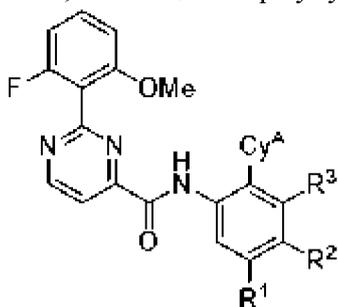
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IID:



II),

или его фармацевтически приемлемая соль.

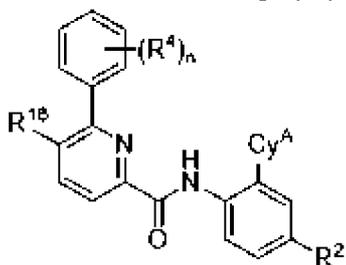
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу III:



III),

или его фармацевтически приемлемая соль.

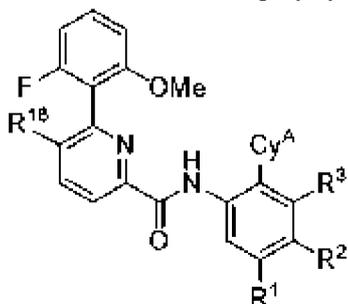
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу IV:



IV),

или его фармацевтически приемлемая соль.

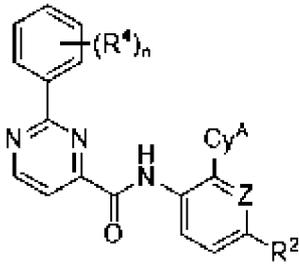
В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу V:



V),

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, имеющее Формулу VI:



VI,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, выбранное из списка, включающего:

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(2-(2-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-((2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-цианофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-3-(пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-метоксипиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-морфолинофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(азетидин-1-ил)-2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-((циклобутиламино)метил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-((1R,4R)-5-(2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(1R,4R)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-N-пропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;  
 N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-метоксифенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(гидроксиметил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид; и  
 N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-цианофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе представлено соединение, выбранное из списка, включающего:

N-(4-(азетидин-1-ил)-2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(3-цианопиридин-4-ил)-3-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-цианопиридин-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-метоксипиридин-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(3-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2'-циано-6'-фторбифенил-4-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-цианопиридин-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-изопропил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(4-(3-цианопиридин-4-ил)-2-((2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2S,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 (S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-

ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-циано-пиримидин-3-ил)-2-((1S,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-циано-пиримидин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-5-циано-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метоксипиколинамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)пиримидин-3-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-

ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2,3-дифтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил-5-d)пиримидин-4-карбоксамид;  
 2-(2-фтор-6-метоксифенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-(*цис*)4-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил) пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-(*транс*)4-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-(3-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-(3-аминоциклопентил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((*транс*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((*транс*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-метилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((2S,4S)-4-(Диметиламино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-

фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-((2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(изопропиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-хлорфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(5-циано-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-циклопропил-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(2-(2-(Цианометил)морфолино)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид; и

(S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте реализации (в то время как варианты реализации предназначены для объединения, как если бы они были написаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предложены отдельно или в любой пригодной подкомбинации. Таким образом, предполагается, что признаки, описанные как варианты реализации соединений Формулы (I) и (I'), могут быть объединены в любую подходящую комбинацию.

В различных местах данного описания определенные признаки соединений описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что такое описание включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C<sub>1-6</sub> алкил" в частности предполагает индивидуальное описание (без ограничений) метила, этила, C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub> алкила, C<sub>5</sub> алкила и C<sub>6</sub> алкила.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, как правило описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах в данном описании могут быть описаны переменные, определяющие двухвалентные линкерные группы. В частности, предполагается, что каждый линкерный заместитель включает как прямую, так и обратную форму линкерного заместителя. Например, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- включает в себя оба -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- и -(CR'R'')<sub>n</sub>NR- и предназначено для описания каждой из форм в отдельности. Если для структуры требуется линкерная группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, понимаются как линкерные группы. Например, если для структуры требуется линкерная группа и определения группы Маркуша для этой переменной перечислены как «алкил» или «арил», то следует понимать, что «алкил» или «арил» представляет собой линкерную алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально заменяет водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин

«замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, например, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение допускается. Заместители выбираются независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение у данного атома приводит к химически стабильной молекуле. Фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, например оксо, может заменить два атома водорода.

Термин «C<sub>n-m</sub>» обозначает диапазон, который включает в себя конечные точки, где *n* и *m* являются целыми числами и указывают на число атомов углерода. Примеры включают C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> и тому подобное.

Термин «алкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Термин «C<sub>n-m</sub> алкил» относится к алкильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной С-Н-связью, замененной точкой присоединения алкильной группы к остальной части соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное.

Термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной С-Н-связью, замененной точкой присоединения алкенильной группы к остальной части соединения. Термин «C<sub>n-m</sub> алкенил» относится к алкенильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопроепенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и тому подобное.

Термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной С-Н-связью, замененной точкой присоединения алкильной группы к остальной части соединения. Термин «C<sub>n-m</sub> алкинил» относится к алкинильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-

2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Термин «алкилен», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной линкерной группе. Алкиленовая группа формально соответствует алкану с двумя С-Н-связями, замененной точками присоединения алкиленовой группы к остальной части соединения. Термин «С<sub>n-m</sub> алкилен» относится к алкиленовой группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этан-1,2-диил, этан-1,1-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метил-пропан-1,3-диил и тому подобное.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, где алкильная группа является такой, как определено выше. Термин «С<sub>n-m</sub> алкокси» относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Термин «С<sub>n-m</sub> диалкокси» относится к линкерной группе формулы -О-(С<sub>n-m</sub> алкил)-О-, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Типичные диалкоксигруппы включают -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О- и ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-. В некоторых вариантах реализации изобретения два указанных О атома С<sub>n-m</sub> диалкоксигруппы могут быть присоединены к одному атому В с образованием 5- или 6-членной гетероциклоалкильной группы.

Термин «амино» относится к группе формулы -NH<sub>2</sub>.

Термин «карбонил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе -C(=O)-, которая также может быть записана как C(O).

Термин «циано» или «нитрил» относится к группе формулы -C≡N, которая также может быть записана как -CN.

Термины «галоген» или «галоген», используемые отдельно или в сочетании с другими терминами, относятся к фтору, хлору, бромю и иоду. В некоторых вариантах реализации изобретения «галоген» относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеногруппы представляют собой F.

Термин «галогеналкил» в данном контексте относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены атомом галогена. Термин «С<sub>n-m</sub> галогеналкил» относится к С<sub>n-m</sub> алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода и от по меньшей мере одного до {2(от n до m)+1} атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации изобретения атомами галогена являются атомы фтора. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа

представляет собой фторалкильную группу.

Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-галогеналкил, где галогеналкильная группа является такой, как определено выше. Термин «C<sub>n-m</sub> галогеналкокси» относится к галогеналкоксигруппе, галогеналкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкокси группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин «оксо» относится к атому кислорода в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединенного к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N-оксидную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) заместителями.

Термин «сульфидо» относится к атому серы в качестве двухвалентного заместителя, образующего тиокарбонильную группу (C=S) при присоединении к углероду.

Термин «окисленный» по отношению к образующему кольцо атому N относится к образующему кольцо N-оксиду.

Термин «окисленный» по отношению к образующему кольцо атому S относится к образующему кольцо сульфонилу или образующему кольцо сульфинилу.

Термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу, имеющему одно или несколько полиненасыщенных колец, имеющих ароматический характер (*m. e.*, имеющих  $(4n+2)$  делокализованных (пи) электронов, где n представляет собой целое число).

Термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, имеющей 2 конденсированных кольца). Термин «C<sub>n-m</sub> арил» относится к арильной группе, имеющей от n до m кольцевых атомов углерода. Арильные группы включают, *например*, фенил, нафтил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют от 6 до около 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой нафтил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один член гетероатомного кольца, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах реализации

изобретения гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения любой образующий кольцо N в гетероарильной части может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет 5-14 атомов кольца, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет 5-10 атомов кольца, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет 5-6 атомов кольца и 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В других вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой восьмичленное, девятичленное или десятичленное конденсированное бициклическое гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил (пиридил), пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил (в том числе 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- и 2,6-нафтиридин), индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1.2-b]тиазолил, пуринил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой пиридон (например, 2-пиридон).

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Типичные пятичленные кольцевые гетероарилы включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1, 2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Типичными шестичленными кольцевыми гетероарилами являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, изоиндолил и пиридазинил.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизованные алкильные и алкенильные группы. Термин «C<sub>n-m</sub> циклоалкил» относится к циклоалкилу, который имеет от n до m атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6 или 7

образующих кольцо атомов углерода ( $C_{3-7}$ ). В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой  $C_{3-6}$  моноциклическую циклоалкильную группу. Кольцевые атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиденy. В некоторых вариантах реализации изобретения, циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых групп в качестве части кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный член кольца независимо выбранный из, азота, серы, кислорода и фосфора и содержит 4-10 кольцевых членов, 4-7 кольцевых членов или 4-6 кольцевых членов. В термин «гетероциклоалкил» включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (*например*, имеющие два конденсированных или мостиковых кольца) или спироциклические кольцевые системы. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Кольцевые атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы или другой окисленной связи (*например*,  $C(O)$ ,  $S(O)$ ,  $C(S)$  или  $S(O)_2$ , N-оксид и т. д.), или атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3

двойных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с гетероциклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 2,5-дiazобикло[2.2.1]гептанил; пирролидинил; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил; 1,6-дигидропиридинил; морфолинил; азетидинил; пиперазинил; и 4,7-дизаспиро[2.5]октан-7-ил.

В определенных местах определения или варианты реализации изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т. д.). Если не указано иное, данные кольца могут быть присоединены к любому кольцевому элементу при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено в 3-положении.

Соединения, описанные в данном документе, могут являться асимметричными (*например*, имеющими один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантимеры и диастереомеры, являются включенными, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат несимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Методы о том, как получать оптически активные формы из оптически неактивных исходных материалов, известны в данной области техники, например, путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобного могут также присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в данном изобретении. *Цис* и *транс* геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено с помощью любого из многочисленных методов, известных в данной области техники. Один из методов включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной, образующей соль органической кислотой. Пригодные разделяющие агенты для методов фракционной кристаллизации представляют собой, *например*, оптически активные кислоты, такие как D и L-формы винной кислоты, диацетил-винной кислоты, дибензоил-винной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как  $\beta$ -камфорсульфовая кислота. Другие разделяющие агенты для методов фракционной кристаллизации включают

стереоизомерически чистые формы  $\alpha$ -метилбензиламина (*например*, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также может быть осуществлено путем элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Пригодная композиция элюента может быть определена специалистом в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению имеют (R)-конфигурацию. В других вариантах реализации изобретения данные соединения имеют (S)-конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром, каждый из хиральных центров в соединении независимо может иметь (R) или (S) конфигурацию, если не указано иное.

Соединения по данному изобретению также могут иметь таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом замены одинарной связи на соседнюю двойную связь с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон - енольные пары, пары амид - имидной кислоты, лактам - лактимные пары, енамин - иминовые пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, *например*, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н- 1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н- изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или являться стерически заблокированными в одной форме путем соответствующего замещения.

Соединения по данному изобретению могут также включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или несколько составляющих атомов соединений по данному изобретению могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном содержании. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает, по меньшей мере, один атом дейтерия. Например, один или несколько атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных

исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты метаболизма, и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, повышения времени полувыведения *in vivo* или снижения необходимых дозировок, и, следовательно, могут быть предпочтительными в определенных обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312).

Термин «соединение», как используется в данном документе, означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Указанный термин также предназначен для обозначения соединений по данному изобретению, независимо от того, как они получены, например, синтетически, посредством биологического процесса (например, метаболизма или ферментативной реакции) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. Находясь в твердом состоянии, соединения, описанные в данном документе, и их соли могут встречаться в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, включая гидраты. Указанные соединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если не указано иное, ссылки в описании на соединения и их соли следует понимать как охватывающие любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению или их соли являются по существу выделенными. «По существу выделенный» означает, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, *например*, композицию, обогащенную соединениями по данному изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие, по меньшей мере, около 50%, по меньшей мере, около 60%, по меньшей мере, около 70%, по меньшей мере, около 80%, по меньшей мере, около 90%, по меньшей мере, около 95%, по меньшей мере, около 97%, или по меньшей мере, около 99% по массе соединений по данному изобретению или их солей.

Фраза «фармацевтически приемлемый», как используется в данном документе, предназначена для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как используется в данном документе, понятны в данной области техники и в целом относятся

к температуре, *например* температуре реакции, которая примерно равна температуре помещения, в котором проводится реакция, *например*, от около 20 °С до около 30 °С.

Данное описание также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей находятся в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>е</sup> Изд., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), стр. 1418, Berge и др., J. Pharm. Sci., **1977**, 66(1), 1-19 и в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, включают N-оксидные формы.

### *Синтез*

Соединения по данному изобретению, включая их соли, могут быть получены с применением известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза, таких, как указанные на Схемах ниже.

Реакции для получения соединений по данному изобретению могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу нереакционноспособными по отношению к исходным веществам (реагентами), промежуточным продуктам или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, *например*, температурах, которые могут варьироваться от температуры замораживания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Получение соединений по данному изобретению может включать защиту и снятие

защиты с различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп описана, *например*, в Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Ход реакций можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ в видимом диапазоне), масс-спектрометрия или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Нижеследующие схемы обеспечивают общее руководство для получения соединений по данному изобретению. Специалисту в данной области техники понятно, что методы получения, изображенные на Схемах, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний об органической химии для получения различных соединений по данному изобретению.

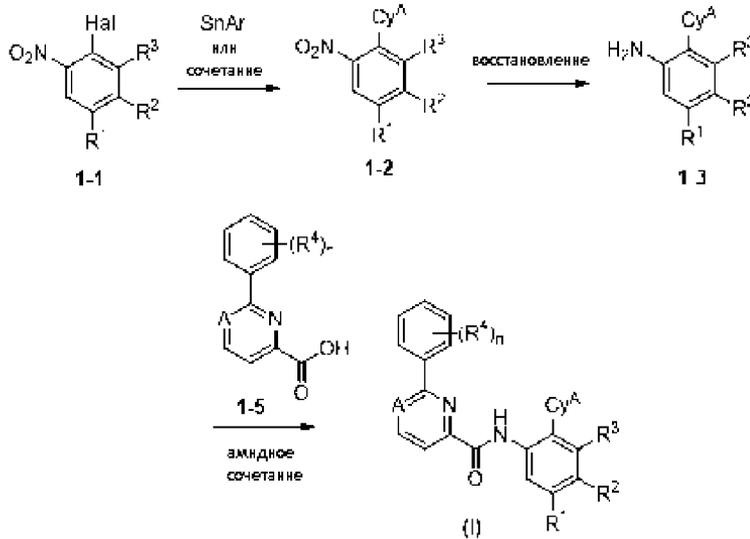
Соединения Формулы (I) и (I') можно получить, *например*, с использованием способа, представленного на схемах ниже.

Соединения Формулы (I) и (I') можно получить с использованием способа, представленного на Схеме 1. В способе, изображенном на Схеме 1, галогеновый заместитель соединений Формулы 1-1 может быть использован для присоединения заместителя  $\text{Cu}^{\text{A}}$  рядом способов, например, нуклеофильным замещением с соответствующим аминовым нуклеофилом с подходящим основанием (*например*, триэтиламин или ДИПЭА) в подходящем растворителе (*например*, ДМФА, ДМСО, диоксан), или подходящей реакцией кросс-сочетания, с получением соединения Формулы 1-2. Подходящие реакции кросс-сочетания включают, но не ограничиваются ими, реакцию Бухвальда-Хартвига (*например*, в присутствии палладийциклического предварительного катализатора, такого как RuPhos Pd G2), и реакции кросс-сочетания Негиши или Сузуки (*например*, в присутствии палладийциклического предварительного катализатора, такого как Xphos Pd G2). Примеры различных методик кросс-сочетания включают Стилле (*ACS Catalysis* 2015, 5, 3040-3053), Сузуки (*Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695), Соногаширы (*Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 5084-5121), Негиши (*ACS Catalysis* 2016, 6, 1540-1552), аминирование Бухвальда-Хартвига (*Chem. Sci.* 2011, 2, 27-50), и Cu-катализируемое аминирование (*Org. React.* 2014, 85, 1-688), среди прочих.

Восстановление нитро-группы соответствующим восстанавливающим агентом (*например*, железо в присутствии хлорида аммония или газообразный водород в

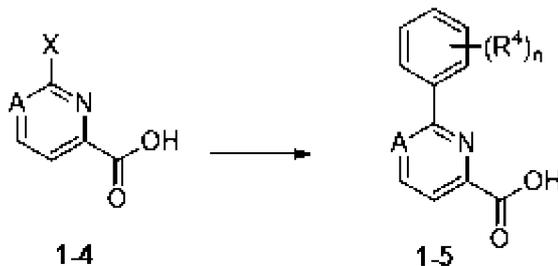
присутствии катализатора Pd/C) приводит к соединениям Формулы 1-3. Образование амидной связи с кислотами Формулы 1-5 (например, с использованием НАТУ и основания, такого как основание Хюнига) приводит к соединениям желаемой формулы (I) или (I').

### Схема 1



Кислоты Формулы 1-5 могут быть получены из соединений Формулы 1-4 реакцией кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки (например, в присутствии палладийциклического предварительного катализатора, такого как Xphos Pd G2) или Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  и основания, такого как триэтиламин).

### Схема 2



### Киназа HPK1

Исследования установили, что HPK1 является негативным регулятором активации Т-клеток и В-клеток (Hu, M.C., et al., *Genes Dev*, 1996. 10(18): p. 2251-64; Kiefer, F., et al., *EMBO J*, 1996. 15(24): p. 7013-25). Т-клетки HPK1-дефицитных мышей показали значительно увеличенную активацию проксимальной передачи сигналов Т-клеточного рецептора (TCR), усиленное продуцирование ИЛ-2 и гипер-пролиферацию *in vitro* при стимуляции анти-CD3 (Shui, J.W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8(1): p. 84-91). Подобно Т-клеткам, HPK1 нокаутированные В-клетки продуцировали гораздо более высокие уровни изоформ IgM и IgG после иммунизации KLH и показывали гипер-пролиферацию потенциально в результате усиленной передачи сигналов В-клеточного рецептора (BCR).

Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): p. 11037-48. Механически, в процессе передачи сигналов TCR или BCR НПК1 активируется путем LCK/ZAP70 (Т-клетки) или SYK/LYN (В-клетки) опосредованного-Тyr379 фосфорилирования и его последующего связывания с адаптерным белком SLP-76 (Т-клетки) или BLNK (В-клетки) (Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): p. 11037-48). Активированная НПК1 фосфорилирует SLP-76 на Ser376 или BLNK на Thr152, что приводит к рекрутированию сигнальной молекулы 14-3-3 и конечной убиквитинирование-опосредованной деградации SLP-76 или BLNK (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12(4): p. 399-408; Di Bartolo, V., et al., *J Exp Med*, 2007. 204(3): p. 681-91). Так как SLP-76 и BLNK являются ключевыми для TCR/BCR-опосредованной активации передачи сигналов (например, ERK, фосфолипаза C $\gamma$ 1, поток кальция и активация NFAT), НПК1-опосредованное снижение данных адаптерных белков обеспечивает механизм отрицательной обратной связи для затухания интенсивности во время активации Т-клеток или В-клеток (Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): p. 11037-48).

Дендритные клетки из костного мозга (BDMC) из НПК1 нокаутированных мышей показали более высокую экспрессию костимуляторных молекул (например, CD80/CD86) и усиленное продуцирование провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, TNF- $\alpha$  и т. д.), и продемонстрировали превосходную способность стимулировать пролиферацию Т-клеток *in vitro* и *in vivo* по сравнению с диким типом DC (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182(10): p. 6187-94). Эти данные свидетельствуют о том, что НПК1 также является важным негативным регулятором активации дендритных клеток (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182(10): p. 6187-94). Однако сигнальные механизмы, лежащие в основе негативной регуляции активации DC, опосредованной НПК-1, еще предстоит выяснить.

В отличие от этого, по-видимому, НПК1 является положительным регулятором подавляющих функций регуляторных Т-клеток (Treg) (Sawasdikosol, S. et al., *The journal of immunology*, 2012. 188(supplement 1): p. 163). НПК1 дефицитные мыши Foxp3<sup>+</sup> Tregs были дефектными в подавлении TCR-индуцированной пролиферации эффекторных Т-клеток и парадоксально получили возможность продуцировать ИЛ-2 после взаимодействия с TCR (Sawasdikosol, S. et al., *The Journal of Immunology*, 2012. 188(supplement 1): p. 163). Эти данные свидетельствуют о том, что НПК1 является важным регулятором функций Treg и периферийной аутоотолерантности.

НПК1 был также вовлечен в ингибирование активации Т-клеток CD4<sup>+</sup>, опосредованном PGE2 (Ikegami, R., et al., *J Immunol*, 2001. 166(7): p. 4689-96). Исследования, опубликованные в US 2007/0087988 показали, что активность НПК1 киназы была увеличена при экспозиции физиологических концентраций PGE2 в Т-клетках CD4<sup>+</sup>, и данный эффект был опосредован PGE2-индуцированной активацией PKA. Проллиферация НПК1 дефицитных Т-клеток была устойчива к подавляющим эффектам PGE2 (см. US 2007/0087988). Таким образом, PGE2-опосредованная активация НПК1 может представлять собой новый путь модуляции иммунного ответа.

Данное изобретение относится к способам модулирования (например,

ингибирования) активности НРК1 приведением в контакт НРК1 с соединением по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное приведение в контакт может представлять собой введение пациенту соединения, предложенного в данном документе или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли полезны для терапевтического введения для усиления, стимуляции и/или повышения иммунитета при раке. Например, способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия НРК1, может включать введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по данному изобретению могут быть применены отдельно, в комбинации с другими агентами или терапиями, или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или расстройств, включая рак. Для применений, описанных в данном документе, может быть применено любое из соединений по данному изобретению, включая любой из его вариантов реализации.

Примеры раковых заболеваний, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, хронические или острые лейкемии, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеиспускательного канала, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, рак, вызванный окружающей средой, включая рак, вызванный асбестом, и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах реализации изобретения злокачественные опухоли, поддающиеся лечению соединениями по данному изобретению, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточный рак почки), рак предстательной железы (например, гормонорефрактерную аденокарциному простаты), рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак толстой кишки и рак легкого (например,

немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого). Кроме того, данное описание включает в себя рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть ингибирован с применением соединений по данному описанию.

В некоторых вариантах реализации изобретения злокачественные опухоли, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические злокачественные опухоли (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), DLBCL, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (в том числе рецидивирующая или рефрактерная НХЛ и рецидивирующая множественная фолликулярная лимфома), лимфоме Ходжкина или множественную миелому) или комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевания и показания, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гематологические злокачественные опухоли, саркомы, злокачественные опухоли легких, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли мочеполовой системы, злокачественные опухоли печени, злокачественные опухоли костей, злокачественные опухоли нервной системы, гинекологические злокачественные опухоли и злокачественные опухоли кожи.

Типичные гематологические злокачественные опухоли включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную НХЛ), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), полицитемия вера (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ОЛЛ), множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелоидная лимфома и лимфома Беркитта.

Типичные саркомы включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

Типичные виды рака легкого включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ),

мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Типичные виды рака желудочно-кишечного тракта, включают злокачественные опухоли пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастриномуа, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома) и колоректальный рак.

Типичные виды рака мочеполового тракта включают злокачественные опухоли почек (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома]), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), и яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, карцинома интерстициальных клеток, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома).

Типичные виды рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Типичные виды рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркома), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточная саркома), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохондрому (остеокартилагинозные экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеонную остеому и гигантоклеточную опухоль.

Типичные виды рака нервной системы включают рак черепа (остеомы, гемангиома, гранулема, ксантомы, деформирующий остит), оболочки головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроциты, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, многообразная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластома и болезнь Лермитта-Дюкло.

Типичные гинекологические виды рака включают злокачественные опухоли матки (рак эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичника (рак яичника (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезно-текальные

клеточные опухоли, клеточные опухоли Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и маточных труб (карцинома).

Типичные виды рака кожи включают меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, рак кожи клеток Меркеля, дисплазию родинок, липому, ангиому, дерматофибром и келоиды. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевания и показания, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, серповидноклеточную болезнь (например, серповидноклеточную анемию), тройной негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичка, рак желчных протоков, рак пищевода и карциному уротелия.

Типичные опухоли головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные раки, аденокарциномы, раки полости рта, рак гортани, рак носоглотки, носовые и околоносовые раки, раки щитовидной и паращитовидной железы.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторы НРК1 могут быть применены для лечения опухолей, продуцирующих PGE2 (например опухоли, сверхэкспрессирующие Cox-2) и/или аденозин (опухоль, сверхэкспрессирующие CD73 и CD39). Сверхэкспрессия Cox-2 была обнаружена в ряде опухолей, таких как колоректальный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы и рак легких, где он коррелирует с плохим прогнозом. Сверхэкспрессия COX-2 сообщалась в гематологических моделях рака, таких как RAJI (лимфома Беркитта) и U937 (острый лейкоз промиелоцитов), а также в бластных клетках пациента. CD73 является активированным в различных карциномах человека, включающих карциномы толстой кишки, легких, поджелудочной железы и яичников. Важно отметить, что более высокие уровни экспрессии CD73 связаны с опухолевой неоваскуляризацией, инвазивностью и метастазированием, и с более коротким временем выживания пациента при раке молочной железы.

Как используется в данном документе, термин “приведение в контакт” относится к сведению вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo* таким образом, что они находятся в достаточной физической близости для взаимодействия.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке,

который ожидается исследователем, ветеринаром, медицинским врачом или другим врачом.

Термин «лечить» или «лечение», как используется в данном документе, относится к одному или более из (1) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику указанного заболевания, состояния или расстройства (то есть прекращает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и (2) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть устраняет патологию и/или симптоматику), такое как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, предотвращение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

### *Комбинированные терапии*

#### *I. Терапии иммунной контрольной точки*

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторы НРК1, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторов иммунной контрольной точки для лечения рака, как описано в данном документе. Соединения по данному изобретению могут быть применены в сочетании с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки. Типичные ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы против молекул иммунной контрольной точки, такие как CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известен как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующей контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному описанию, предложенные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR-бета.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, предложенные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистов молекул иммунной контрольной точки, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также

известного как 4-1BB).

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1, антитело против PD-L1 или антитело против CTLA-4.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известен как МК-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против PD1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают средства для лечения антителами, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известен как RG7446), или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например моноклональное антитело против PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное антитело против PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 или CP-675206.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R, например антитело против CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против CSF1R представляет собой IMC-CS4 или RG7155.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например антитело против

LAG3. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например антитело против TIM3. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например антитело против GITR. В некоторых вариантах реализации изобретения, антитело против GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например агонистическое антитело к OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах реализации изобретения слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например антитело против CD20. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соединения по данному изобретению могут быть применены в сочетании с биспецифичными антителами. В некоторых вариантах реализации изобретения один из доменов биспецифических антител нацелен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF $\beta$  рецептор.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению могут быть применены в сочетании с одним или более ингибиторами метаболического фермента. В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Пример ингибитора аргиназы представляет собой CB-1158.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т. д. могут быть объединены с соединением по данному изобретению в единичной или непрерывной лекарственной форме, или они могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

## *II. Виды Лечения рака*

На рост и выживание раковых клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, полезно комбинировать различные ингибиторы фермента/белка/рецептора, проявляя разные предпочтения в мишенях, для которых они

модулируют активность, для лечения таких состояний. Примеры агентов, которые могут быть объединены с соединениями по данному описанию, включают ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT, ингибиторы бета-катенинового пути, ингибиторы пути notch, ингибиторы пути hedgehog, ингибиторы Pim киназ и ингибиторы белков шаперонов и прогрессии клеточного цикла. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность лекарственной устойчивости, возникающей в клеточной популяции, и/или снизить токсичность лечения.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с одним или более других ингибиторов ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак. Примеры рака включают солидные опухоли и опухоли кроветворной системы, такие как рак крови. Например, соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилаза киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения рака. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению для лечения рака, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, луцитаниб, довитианиб, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитаниб, барицитаниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпакадостат и NLG919), ингибитор LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-delta (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор CSF1R (например, PLX3397 и LY3022855), TAM-рецепторы тирозинкиназы (Tyro-3, Ax1 и Mer), ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромодомена и экстратерминального (BET) семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как OTX015, CPI-0610, INCB54329 и INCB57643) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации. Ингибиторы HDAC, такие как панобинонат и воринонат. Ингибиторы c-Met, такие как онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Ингибиторы BTK, такие как ибрутиниб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус. Ингибиторы Raf, такие как вемурафениб и дабрафениб. Ингибиторы MEK, такие как траметиниб, селуметиниб и GDC-0973. Ингибиторы Hsp90 (например, танеспимицин), циклин-зависимых киназ (например, палбоциклиб), PARP (например, олапариб) и Pim киназ (LGH447, INCB053914 и SGI-1776) также могут быть объединены с

соединениями по данному описанию.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с одним или более агентами для лечения заболеваний, таких как рак. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают, например, бендамустин, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены, урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид. В некоторых вариантах реализации изобретения, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах реализации изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах реализации изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Кроме того, соединения по данному изобретению можно применять в сочетании с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, облучением, терапией, направленной на опухоль, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерфероны, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адаптивный перенос Т-клеток, агонисты Toll-рецепторов, лечение Т-клетками с CAR (химерным антигенным рецептором) в качестве бустера для активации Т-клеток, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и тому подобное. Соединения можно вводить в сочетании с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Примеры химиотерапевтических средств включают любые из списка, включающего: абареликс, абиратерон, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амсакрин, анастрозол, афидиколон, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, бикалутамид, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бриваниб, бупарлисиб, бусульфан внутривенно, бусульфан или, калустерон, камптозар, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цедираниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дакомитиниб, дактиномицин, натрий дальтепарин, дазатиниб, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дезоксикоформицин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дролоксафин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, энзалутамид, эпидофиллотоксин, эпирубицин, эпотилоны, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, идегалисиб,

ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролид ацетат, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, навелбен, нецитумумаб, неларабин, нератиниб, нилотиниб, нилутаамид, нофетумомаб, осерелин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пазопаниб, пегаспаргаза, пэгфилграстим, динарий пеметрексед, пентостатин, пиларалисиб, пипоброман, пликамицин, понатиниб, порфимер, преднизон, прокарбазин, хинакрин, ранибизумаб, расбуриказа, регорафениб, релоксафин, ревлимид, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, трипторелин, урациловый иприт, валрубицин, вандетаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Другие противораковые средства включают средства для лечения антителами, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела против костимулирующих молекул, таких как CTLA-4 (например, ипилимумаб или тремелимумаб), 4-1BB, антитела против PD-1 и PD-L1 или антитела против цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$  и др.). Примеры антител против PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают, но не ограничиваются ими, ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A, MEDI-4736 и SHR-1210.

Другие противораковые агенты включают ингибиторы киназ, ассоциированных с нарушением пролиферации клеток. Данные киназы включают, но не ограничиваются ими Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, киназы эфриновых рецепторов, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk и SGK.

Другие противораковые агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты рецепторов хемокинов, включающие CCR2 и CCR4.

Соединения по данному изобретению можно дополнительно применять в сочетании с одним или более противовоспалительными агентами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами. Указанные стероиды включают, но не ограничиваясь ими, 17 альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид и медроксипрогестерон ацетат.

Соединения по данному описанию могут быть применены в сочетании с лонафарнибом (SCH6636), типифарнибом (R115777), L778123, BMS 214662, тезацитабином (MDL 101731), Sml1, триапином, дидоксом, тримидоксом и амидоксом.

Соединения Формулы (I), (I'), или любой из формул, описанных в данном

документе, или их соли могут быть объединены с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые могут быть применены, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения Формулы (I), (I') или любой из формул, описанных в данном документе, соединение по любому из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли можно применять в сочетании с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах реализации изобретения опухолевые клетки трансдуцированы для экспрессии ГМКСФ (GM-CSF). В некоторых вариантах реализации изобретения противоопухолевые вакцины содержат белки вирусов, вовлеченных в раковые заболевания человека, такие как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения Формулы (I), (I') или любой из формул, описанных в данном документе, соединение по любому из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли можно объединять с иммунизацией дендритными клетками для активации сильнодействующих противоопухолевых ответов.

Соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с биспецифичными макроциклическими пептидами, которые направляют клетки-эффекторы, экспрессирующие альфа-рецептор Fe или гамма-рецептор Fe, на опухолевые клетки. Соединения по данному изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

Соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей гематопоезического происхождения.

Пригодные противовирусные агенты, рассматриваемые для применения в комбинации с соединениями по данному описанию, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI - nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), ингибиторы протеазы и другие противовирусные препараты.

Типичные пригодные NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-

)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый бета-L-2', 3'-диклеокси-5-фтор-цитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диамино-пурин диоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные пригодные NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BNAF, U-90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)--пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные пригодные ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (MK-639); нельфнавир (AG-1343); ампренавир (141W94); ласинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, ИЛ-2, ИЛ-12, пентафузид и Yissum Project No.11607.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического средства, их можно вводить одновременно, отдельно, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух агентов).

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению могут быть применены в сочетании с INCB086550.

#### *Состав, Лекарственные Формы и Введение*

При применении в качестве фармацевтических средств соединения по данному изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее описание относится к композиции, содержащей соединение Формулы (I), (I'), или любой из формул, описанных в данном документе, соединение по любому из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или любой из его вариантов реализации и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Данные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, указано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочное (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может быть в форме однократной болюсной дозы или может быть, например, с помощью непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное могут быть необходимыми или желательными.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые

содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция подходит для местного применения. При изготовлении композиций по данному изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении композиции активное соединение может быть размолото для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размолоть до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является по существу водорастворимым, размер частиц можно регулировать путем измельчения, чтобы обеспечить по существу равномерное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по данному изобретению могут быть измельчены с применением известных процедур измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения размера частиц, пригодного для образования таблеток и для других типов композиций. Тонко размолотые (наночастицы) препараты соединений по данному изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Указанные составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с применением процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанная фармацевтическая

композиция содержит силицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации изобретения силицированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации изобретения микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах реализации изобретения моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах реализации изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах реализации изобретения полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах реализации изобретения для получения композиции применяют способ мокрой грануляции. В некоторых вариантах реализации изобретения для получения композиции применяют способ сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще, от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически

дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, применяемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую степень чистоты и по существу не содержат потенциально вредных примесей (например, по меньшей мере, Национальной Пищевой степени чистоты, как правило, по меньшей мере, аналитической степени чистоты, а более правильно, по меньшей мере, фармацевтической степени чистоты). В частности, для потребления человеком указанную композицию предпочтительно изготавливают или составляют в соответствии со стандартами Надлежащей Производственной Практики, как определено в применимых нормативных актах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, пригодные препараты могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или полностью соответствующими всем правилам Надлежащей Производственной Практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и его как правило вводят в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяет врач в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое введенное соединение, возраст, вес и реакция отдельного пациента, серьезность симптомов пациента и тому подобное.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от мнения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по данному изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас.%/об. указанного соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных в лабораторных или модельных испытаниях на животных системах.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции для рецептуры, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда эти предварительные композиции для рецептуры называются гомогенными, активный ингредиент, как правило, равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем данную твердую предварительную рецептуру разделяют на единичные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, *например*, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли согласно данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом смешаны для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутреннюю дозу и наружный дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первой. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту без изменений проходить в двенадцатиперстную кишку или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть применены различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данному изобретению могут быть введены для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические средства.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные композиции вводят пероральным или назальным дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство можно прикрепить к лицевой маске, палатке или прерывистому дыхательному аппарату с положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Композиции для местного применения могут содержать один или более обычных

носителей. В некоторых вариантах реализации изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с применением изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения составы для местного применения содержат, по меньшей мере, около 0,1, по меньшей мере, около 0,25, по меньшей мере, около 0,5, по меньшей мере, около 1, по меньшей мере, около 2 или, по меньшей мере, около 5 мас.% соединения по данному изобретению. Композиции для местного применения могут быть соответствующим образом упакованы в тубики, например, по 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, например, псориаза или другого состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях указанные композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния, которое лечат, а также от мнения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH составных препаратов, как правило, составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение определенных вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от мнения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по данному

изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 мас.%/об. указанного соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

#### *Меченные Соединения и Методы Анализа*

Другой аспект данного изобретения относится к меченым соединениям по данному описанию (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. д.), которые могут быть пригодными не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка НРК1 в образцах ткани, включая человеческую, и для идентификации лигандов НРК1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Замена одного или более атомов соединений по данному изобретению также может быть полезной в получении дифференцированных ADME (Адсорбция, Распределение, Метаболизм и Экскреция). Соответственно, данное изобретение включает анализы связывания НРК1, которые содержат такие меченные или замещенные соединения.

Данное описание дополнительно включает изотопно-меченные соединения по данному описанию. «Изотопно-меченное» или «радиоактивно-меченное» соединение представляет собой соединение по данному описанию, где один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличную от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е. природного). Пригодные радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному описанию, включают, но не ограничиваются ими,  $^2\text{H}$  (также обозначаемый как D - дейтерий),  $^3\text{H}$  (также обозначаемый как T - тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода  $\text{C}_{1-6}$  алкильной группы Формулы (I) или (I') могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например  $-\text{CD}_3$  замещает  $-\text{CH}_3$ ). В некоторых вариантах реализации изобретения алкильные группы в Формуле (I) или (I') могут быть perdeйтерированными.

Один или несколько составляющих атомов соединений, предложенный в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном содержании. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает, по меньшей мере, один атом дейтерия. В некоторых вариантах реализации

изобретения соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации изобретения все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты метаболизма, и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, повышения времени полувыведения *in vivo* или снижения необходимых дозировок, и, следовательно, могут быть предпочтительными в определенных обстоятельствах. (см. *например*, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или нескольких метаболитических сайтах может привести одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в данные радиоактивно-меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоактивно-меченного соединения. Например, для анализа мечения и конкуренции аденозинового рецептора *in vitro* соединения, которые содержат  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  или  $^{35}\text{S}$ , могут быть пригодными. Для применения в радиовизуализации  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$  могут быть пригодными.

Понятно, что «радиоактивно-меченное» или «меченное соединение» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{82}\text{Br}$ .

Данное описание может дополнительно включать синтетические методы введения радиоизотопов в соединения по данному описанию. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники и обычный специалист в данной области техники легко узнает методы, применяемые для соединений по данному описанию.

Меченное соединение по данному изобретению можно применять в скрининг-анализе для идентификации и/или оценки соединений. Например, новое синтезированное или идентифицированное соединение (т. е. тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить по его способности связывать белок НРК1 путем мониторинга изменения его концентрации при контакте с НРК1 посредством отслеживания метки.

Например, тестируемое соединение (меченное) можно оценить по его способности уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком НРК1 (*m. e.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком НРК1 напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение меченное, а испытываемые соединения не меченные. Соответственно, концентрацию меченного стандартного соединения контролируют, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестируемым соединением, и таким образом устанавливают относительную аффинность связывания тестируемого соединения.

### *Наборы*

Настоящее описание также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, связанных с активностью НРК1, таких как рак или инфекции, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (I') или любого из его вариантов реализации. Такие наборы могут дополнительно включать в себя один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет очевидно для специалистов в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Данное изобретение будет более подробно описано с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предложены для пояснительных целей и не направлены на ограничение данного изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко распознают ряд некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать с получением практически идентичных результатов. Было обнаружено, что соединения Примеров ингибируют активность НРК1 согласно, по меньшей мере, одному анализу, описанному в данном документе.

### **ПРИМЕРЫ**

Экспериментальные методики для соединений по данному изобретению представлены ниже. Очистка препаративной ЖХ-МС некоторых полученных соединений была проведена на системах фракционирования Waters, направленных на получение массы. Базовая настройка оборудования, протоколы и программное обеспечение управления для работы данных систем были подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved

Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004). Выделенные соединения, как правило, подвергали аналитической жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для проверки чистоты.

Выделенные соединения, как правило, подвергали аналитической жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для проверки чистоты при следующих условиях: Прибор; Agilent 1100 series, LC/MSD, Колонка: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> размер частиц 5 мкм, колонка 2,1×5,0 мм, Буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФК в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В в течение 3 минут со скоростью потока 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также были выделены препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографией (силикагель), как указано в Примерах. Типичные условия колонки препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) представляют собой следующие:

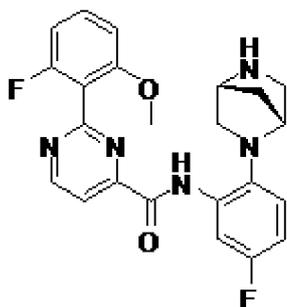
очистка при рН=2: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> размер частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФК (трифторуксусная кислота) в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола Compound Specific Method Optimization как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, скорость потока применяемого с колонкой 30 x 100 мм составляла 60 мл/мин.

очистка при рН=10: Waters XBridge C<sub>18</sub> размер частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH<sub>4</sub>OH в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола Compound Specific Method Optimization как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, скорость потока применяемого с колонкой 30 x 100 мм составляла 60 мл/мин.»

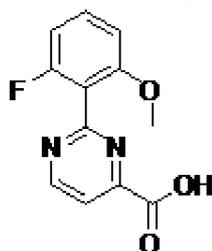
Следующие сокращения могут использоваться в данном документе: AcOH (уксусная кислота); Ac<sub>2</sub>O (уксусный ангидрид); водн. (водный); атм. (атмосфера(атмосферы)); Boc (*трет*-бутоксикарбонил); BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат); уш (уширенный); Cbz (карбоксибензил); рассч. (рассчитанный); д (дублет); дд (дублет дублетов); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен); ДХМ (дихлорметан); DIAD (N, N'-диизопропил азидодикарбоксилат); ДИПЭА (N, N-диизопропилэтиламин); ДИПЭА (N, N-диизопропилэтиламин); DIBAL (диизобутилалюминий гидрид); ДМФА (N, N-диметилформамид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); FCC (колоночная флэш-

хроматография); г (грамм(граммы)); ч (час(часы)); НАТУ (N, N, N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат); HCl (соляная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа связывания); ЖХ-МС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); LDA (диизопропиламид лития); м (мультиплет); М (молярность); mCPBA (3-хлорпероксибензойная кислота); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(миллиграммы)); мин. (минута(минуты)); мл (миллилитр(миллилитры)); ммоль (миллимоль(миллимоли)); Н (нормальность); нМ (наномолярность); НМП (N-метилпирролидинон); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Ph (фенил); пМ (пикомолярность); ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография); к.т. (комнатная температура), с (синглет); т (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (триплет триплетов); ТФК (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(микрограммы)); мкл (микролитр(микролитры)); мкМ (микромольность); мас. % (процентов по массе). Солевой раствор представляет собой насыщенный водный раствор хлорида натрия. In vacuo представляет собой под вакуумом.

**Пример 1. N-(2-((1R,4R)-2,5-Диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



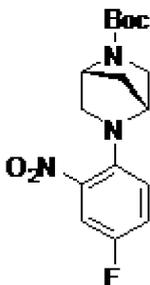
*Стадия 1. 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновая кислота*



Смесь 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (9,0 г, 56,8 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (11,58 г, 68,1 ммоль), XPhosPd G2 (1,340 г, 1,703 ммоль) и трехосновного фосфата калия, (24,10 г, 114 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (100 мл) и водой (20,00 мл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, и затем нагревали при 80°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой и разбавляли этилацетатом. Водную фазу отделяли и подкисляли 1 Н HCl. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. После сушки на воздухе его использовали на стадии 4 без

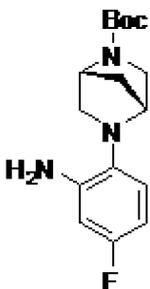
дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{12}H_{10}FN_2O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=249,2$ ; найдено 249,2.

Стадия 2. *(1R,4R)*-*трет*-Бутил 5-(4-фтор-2-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



Раствор 1,4-дифтор-2-нитробензола (257 мг, 1,6 ммоль) и *трет*-бутил (1*R*,4*R*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (320 мг, 1,6 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) обрабатывали триэтиламино (338 мкл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали солевым раствором. Отделенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{12}H_{13}FN_3O_4$   $(M+H-C_4H_8)^+$ :  $m/z=282,1$ ; найдено 282,1.

Стадия 3. *(1R,4R)*-*трет*-Бутил 5-(2-амино-4-фторфенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



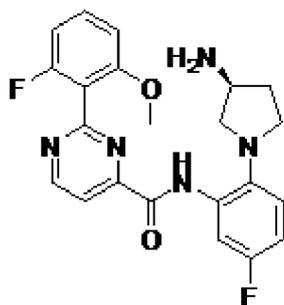
Смесь *трет*-бутил (1*R*,4*R*)-5-(4-фтор-2-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (545 мг, 1,6 ммоль), железа (451 мг, 8,1 ммоль) и хлорида аммония (518 мг, 9,7 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{16}H_{23}FN_3O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=308,2$ ; найдено: 308,2.

Стадия 4. *N*-(2-((1*R*,4*R*)-2,5-Диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)тиримидин-4-карбоксамид

НАТУ (178 мг, 0,468 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1*R*,4*R*)-5-(2-амино-4-фторфенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (96 мг, 0,312 ммоль), 2-(2-

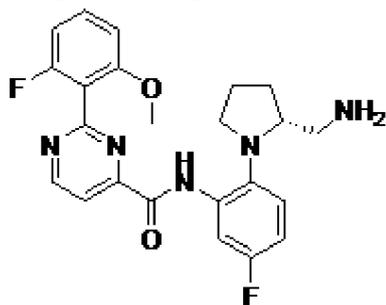
фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (из Стадии 1; 78 мг, 0,312 ммоль) и ДИПЭА (109 мкл, 0,625 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем обрабатывали водой. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Твердый остаток затем повторно растворяли в ТФК и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с выделением указанного соединения в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{22}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=438,2; найдено: 438,2.

**Пример 2. (S)-N-(2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



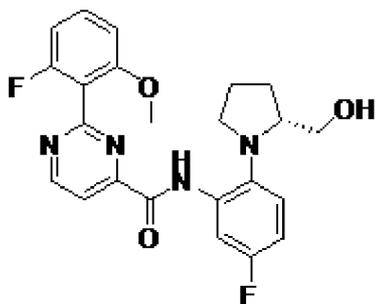
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (S)-пирролидин-3-амина вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=426,2; найдено: 426,3.

**Пример 3. (R)-N-(2-(2-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



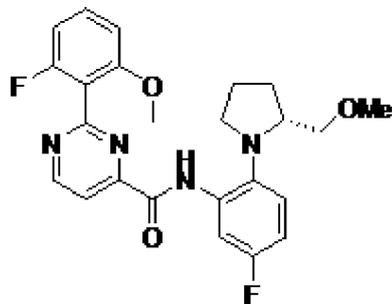
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (R)-*трет*-бутил пирролидин-2-илметилкарбамата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=440,2; найдено: 440,1.

**Пример 4. (R)-N-(5-фтор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



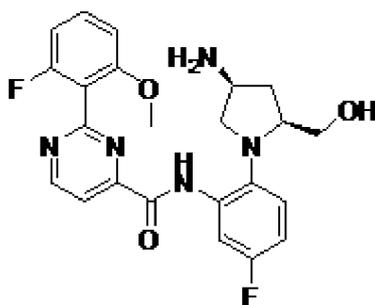
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=441,2; найдено: 441,1.

**Пример 5. (R)-N-(5-фтор-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



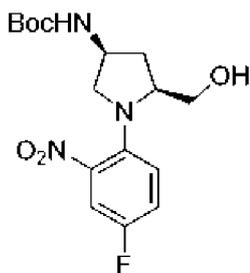
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (R)-2-(метоксиметил)пирролидина вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=455,2; найдено: 455,3.

**Пример 6. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



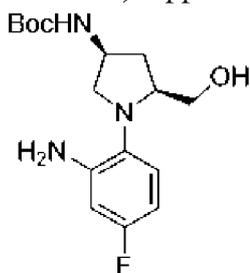
Свободное основание и соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, (и подробно описанными ниже) с использованием *трет*-бутил (3S,5S)-5-(гидроксиметил)-пирролидин-3-илкарбамата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала.

*Стадия 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(4-фтор-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат*



Раствор 1,4-дифтор-2-нитробензола (68,2 мкл, 0,629 ммоль) и *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (136 мг, 0,629 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) обрабатывали триэтиламино (131 мкл, 0,943 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>: m/z=300,1; найдено 300,1.

Стадия 2. *tert*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



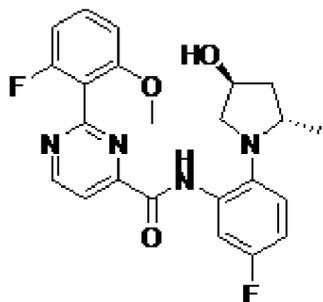
Смесь *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(4-фтор-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,281 ммоль), железа (79 мг, 1,407 ммоль) и хлорида аммония (90 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли ДХМ. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=326,2; найдено: 326,2.

Стадия 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

НАТУ (175 мг, 0,461 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,307 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (продукт из Примера 1, Стадия 1, 76 мг, 0,307 ммоль) и ДИПЭА (107 мкл, 0,615 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в ТФК и полученный раствор перемешивали при

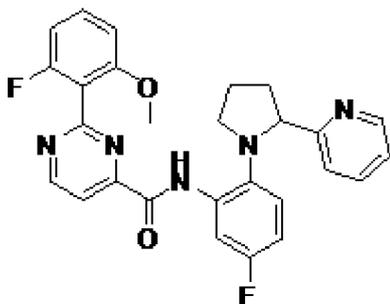
комнатной температуре в течение 10 минут. Раствор затем разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=456,2$ ; найдено: 456,3. Препаративная ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1%  $NH_4OH$ , при скорости потока 60 мл/мин). Свободное основание: 1Н ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,34-9,18 (м, 1Н), 8,25-8,19 (м, 1Н), 8,18-8,14 (м, 1Н), 7,60-7,49 (к,  $J=7,7$  Гц, 1Н), 7,49-7,43 (м, 1Н), 7,08-7,02 (д,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 7,02-6,94 (м, 2Н), 3,78-3,71 (с, 3Н), 3,38-3,30 (т,  $J=6,4$  Гц, 1Н), 3,30-3,23 (м, 1Н), 3,23-3,17 (м, 1Н), 3,17-3,10 (дд,  $J=11,1, 6,1$  Гц, 1Н), 2,95-2,88 (т,  $J=7,4$  Гц, 1Н), 2,88-2,80 (м, 1Н), 2,35-2,25 (д,  $J=14,1, 8,0$  Гц, 1Н), 1,25-1,12 (м, 1Н) м.д. Препаративная ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) соль ТФК: 1Н ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,78-10,58 (с, 1Н), 9,32-9,20 (д,  $J=5,0$  Гц, 1Н), 8,24-8,08 (м, 2Н), 7,93-7,77 (уш,  $J=5,7$  Гц, 2Н), 7,62-7,53 (т,  $J=8,4, 6,8$  Гц, 1Н), 7,53-7,46 (дд,  $J=8,8, 5,7$  Гц, 1Н), 7,10-7,02 (м, 2Н), 7,02-6,93 (т,  $J=8,8$  Гц, 1Н), 3,82-3,73 (с, 3Н), 3,75-3,67 (м, 1Н), 3,59-3,51 (м, 1Н), 3,30-3,15 (м, 4Н), 2,44-2,35 (ддд,  $J=13,6, 9,1, 7,2$  Гц, 1Н), 1,81-1,71 (д,  $J=13,5, 4,3$  Гц, 1Н) м.д.

**Пример 7. N-(5-фтор-2-((2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (3S,5S)-5-метилпирролидин-3-ола вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=441,2$ ; найдено: 441,3.

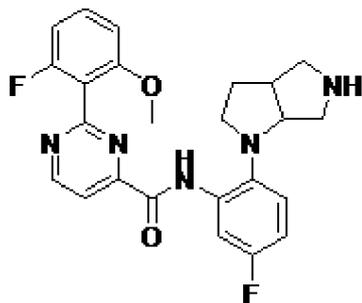
**Пример 8. N-(5-фтор-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием 2-(пирролидин-2-ил)пиридина вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного

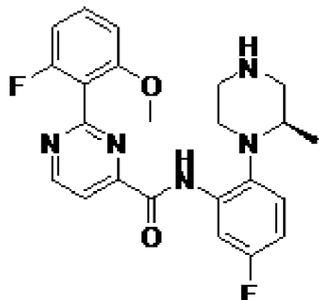
материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{24}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=488,2; найдено: 488,1.

**Пример 9. N-(5-фтор-2-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



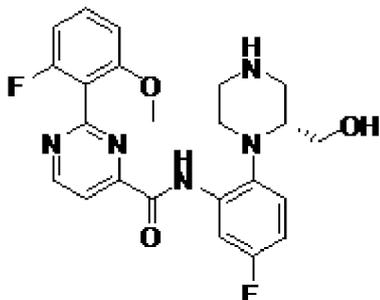
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием *трет*-бутил гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{24}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=452,2; найдено: 452,2.

**Пример 10. (R)-N-(5-фтор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (R)-*трет*-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=440,2; найдено: 440,2.

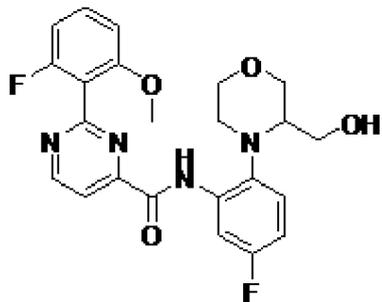
**Пример 11. (R)-N-(5-фтор-2-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (R)-*трет*-бутил 3-

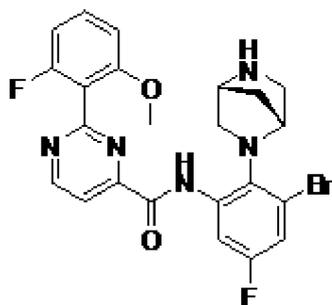
(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; найдено: 456,2.

**Пример 12. N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



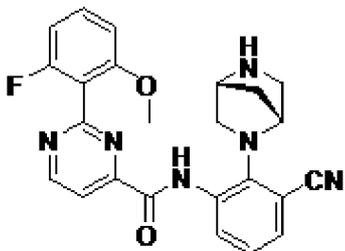
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием морфолин-3-илметанола вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=457,2; найдено: 457,2.

**Пример 13. N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием 1-бром-2,5-дифтор-3-нитробензола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=516,1; найдено: 516,1.

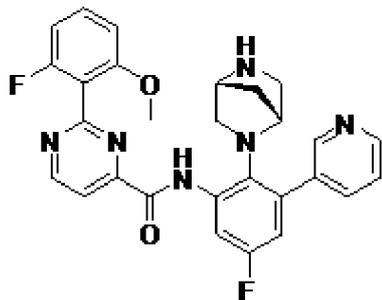
**Пример 14. N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-цианофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием 2-фтор-3-нитробензонитрила вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для

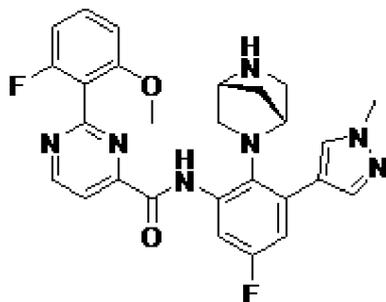
$C_{24}H_{22}FN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=445,2; найдено: 445,2.

**Пример 15. N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-3-(пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



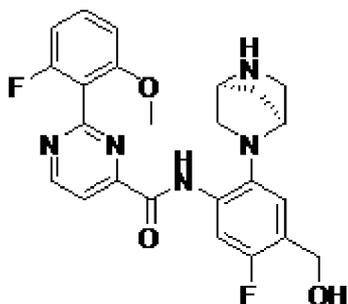
Смесь *трет*-бутил (1R,4R)-5-(2-бром-4-фтор-6-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (из Примера 13; 10 мг, 0,016 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (4 мг, 0,032 ммоль), XPhosPd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители упаривали под вакуумом. Остаток объединяли с ТФК (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{25}F_2N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=515,2; найдено: 515,3.

**Пример 16. N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



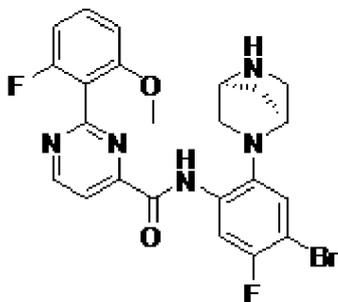
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 15, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо пиридин-3-илбороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{26}F_2N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=518,2; найдено: 518,3.

**Пример 17. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



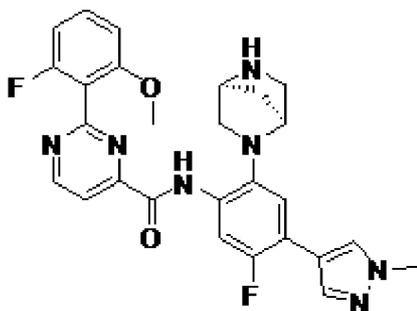
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (2,5-дифтор-4-нитрофенил)метанола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола и *трет*-бутил (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{24}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=468,2; найдено: 468,2. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,81-10,70 (с, 1H), 9,33-9,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,19-8,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,12-8,04 (д, J=11,4 Гц, 1H), 7,63-7,52 (к, J=7,9 Гц, 1H), 7,38-7,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,13-7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,05-6,95 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,28-5,16 (с, 1H), 4,57-4,42 (с, 2H), 3,82-3,71 (с, 3H), 3,70-3,60 (с, 1H), 3,54-3,46 (с, 1H), 3,26-3,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,12-3,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,92-2,86 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,67-2,59 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,65-1,59 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,54-1,38 (д, J=9,1 Гц, 1H) м.д.

**Пример 18.** N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



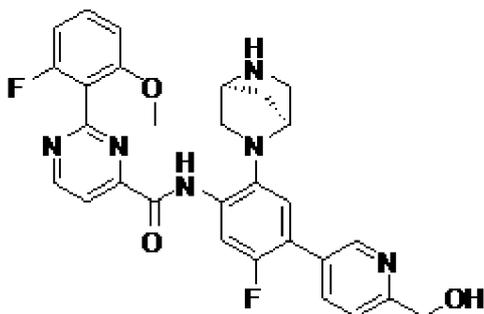
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием 1-бром-2,5-дифтор-4-нитробензола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола и *трет*-бутил (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата вместо *трет*-бутил (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{21}BrF_2N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=516,1; найдено: 516,1.

**Пример 19.** N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



Смесь *трет*-бутил (1*S*,4*S*)-5-(5-бром-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (из Примера 18; 10 мг, 0,016 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (6,8 мг, 0,032 ммоль), XPhosPd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали под вакуумом и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли CH<sub>3</sub>CN и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=518,2; найдено: 518,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,58 (с, 1H), 9,30 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,94 (уш, 2H), 8,20-8,15 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67-7,53 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,51 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,42 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,34-3,20 (м, 1H), 3,03 (с, 1H), 1,91 (д, J=10,6 Гц, 1H), 1,77 (д, J=10,7 Гц, 1H) м.д.

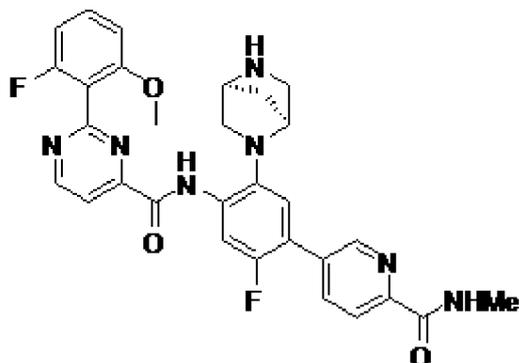
**Пример 20.** N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 19, с использованием (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метанола вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=545,2; найдено: 545,3.

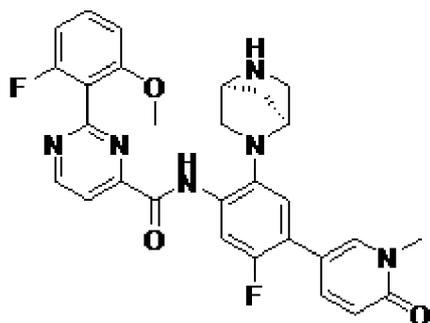
**Пример 21.** N-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(6-

**(метилкарбамоил)пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



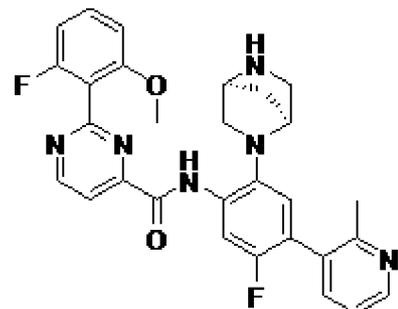
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 19, с использованием N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{28}F_2N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=572,2; найдено: 572,3.

**Пример 22. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 19, с использованием 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2(1H)-она вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=545,2; найдено: 545,3.

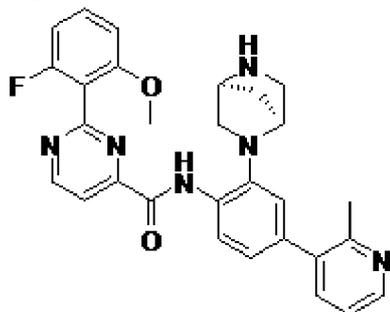
**Пример 23. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(2-метилпиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



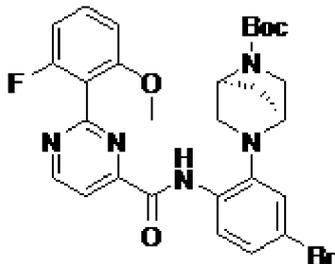
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками,

описанными в Примере 19, с использованием 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{27}F_2N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=529,2; найдено: 529,3.

**Пример 24. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



*Стадия 1. (1S,4S)-трет-Бутил 5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат*



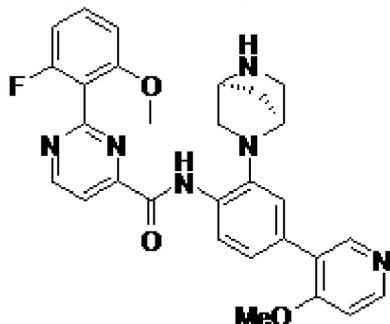
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 18, с использованием 4-бром-2-фтор-1-нитробензола вместо 1-бром-2,5-дифтор-4-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=598,2; найдено: 598,2.

*Стадия 2. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Смесь *трет*-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (10 мг, 0,017 ммоль), (2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (4,6 мг, 0,033 ммоль), XPhosPd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали под вакуумом и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{28}FN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=511,2; найдено: 511,2. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,54-

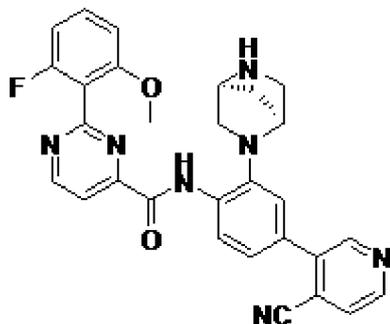
10,46 (с, 1H), 9,33-9,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 9,06-8,91 (с, 1H), 8,80-8,74 (с, 1H), 8,67-8,63 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 8,20-8,14 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,14-8,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,09-7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,61-7,55 (т, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,31-7,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,21-7,15 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,12-7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,06-6,96 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,39-4,30 (с, 1H), 4,28-4,17 (с, 1H), 3,84-3,71 (с, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,39-3,34 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,15-3,04 (м, 1H), 2,63-2,58 (с, 3H), 1,97-1,90 (дд, J=10,8, 2,5 Гц, 1H), 1,84-1,67 (м, 1H).

**Пример 25.** N-(2-((1S,4S)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-метоксипиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



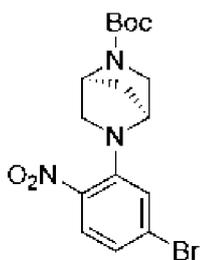
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 24, с использованием 4-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты вместо (2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{28}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=527,2; найдено: 527,2.

**Пример 26.** N-(2-((1S,4S)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-циано пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



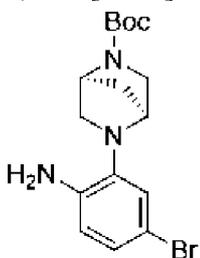
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 24 (и подробно описанными ниже), с использованием 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинитрила вместо (2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты в качестве исходного материала.

*Стадия 1. трет-Бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-нитрофенил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат*



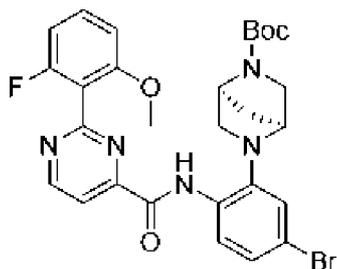
К раствору 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (500 мг, 2,3 ммоль) и *tert*-бутил (1*S*,4*S*)-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (451 мг, 2,3 ммоль) в ДМСО (8 мл) добавляли триэтиламин (475 мкл, 3,41 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{16}H_{21}BrN_3O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=398,1/400,1$ ; найдено 398,1/400,1.

Стадия 2. *tert*-Бутил (1*S*,4*S*)-5-(2-амино-5-бромфенил)-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



Смесь *tert*-бутил (1*S*,4*S*)-5-(5-бром-2-нитрофенил)-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (914 мг, 2,295 ммоль), железа (684 мг, 12,25 ммоль) и хлорида аммония (786 мг, 14,70 ммоль) в ТГФ (5 мл), воде (5 мл) и метаноле (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее фильтровали через пробку целита и разбавляли ДХМ. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{16}H_{23}BrN_3O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=368,1/370,1$ ; найдено: 368,1/370,1.

Стадия 3. *tert*-Бутил (1*S*,4*S*)-5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)тиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



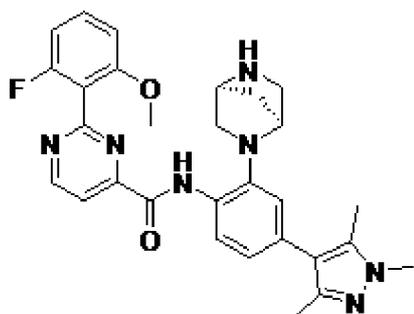
Раствор *tert*-бутил (1*S*,4*S*)-5-(2-амино-5-бромфенил)-2,5-

диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (845 мг, 2,294 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (продукт из Примера 1, Стадия 1, 570 мг, 2,3 ммоль) и ДИПЭА (800 мкл, 4,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) обрабатывали *NATU* (1,3 г, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=598,2/600,2; найдено: 598,2/600,2.

*Стадия 4. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-циано-пиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Смесь *трет*-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (10 мг, 0,017 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинитрила (9,8 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) дегазировали вакуумированием и повторным заполнением азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и растворители упаривали под вакуумом. К остатку добавляли ТФК (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{25}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=522,2; найдено: 522,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,60-10,51 (с, 1H), 9,33-9,22 (д, J=4,9 Гц, 1H), 9,08-9,00 (м, 1H), 9,01-8,95 (с, 1H), 8,88-8,80 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,81-8,70 (м, 1H), 8,21-8,15 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,15-8,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,06-8,00 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,60-7,53 (к, J=7,9 Гц, 1H), 7,53-7,49 (с, 1H), 7,40-7,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13-7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,05-6,95 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,42-4,35 (с, 1H), 4,32-4,24 (с, 1H), 3,84-3,76 (с, 3H), 3,67-3,58 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,46-3,35 (д, J=10,9 Гц, 2H), 3,15-3,04 (дд, J=11,6, 8,2 Гц, 1H), 1,99-1,92 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,89-1,75 (д, J=10,7 Гц, 1H).

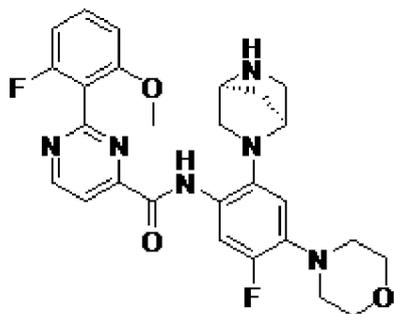
**Пример 27. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 24, с использованием 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

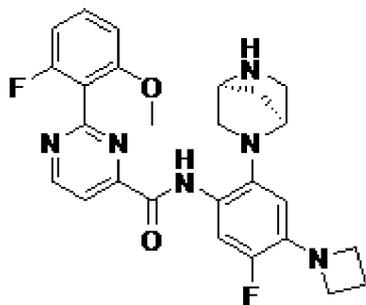
диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола вместо (2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{31}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=528,2; найдено: 528,2.

**Пример 28.** N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-морфолинофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



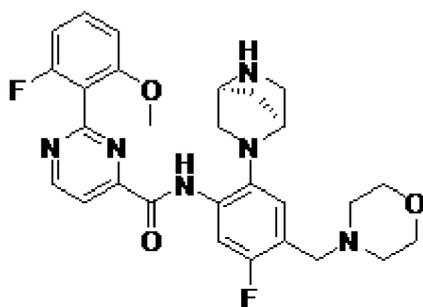
Смесь *трет*-бутил (1S,4S)-5-(5-бром-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (из Примера 18; 10 мг, 0,016 ммоль), морфолина (1,4 мг, 0,016 ммоль), RuPhosPd G2 (1,2 мг, 1,6 мкмоль) и карбоната цезия (10,6 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали под вакуумом и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=523,2; найдено: 523,2.

**Пример 29.** N-(4-(азетидин-1-ил)-2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

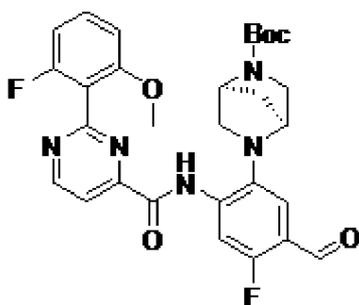


Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 28, с использованием азетидина вместо морфолина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{26}H_{27}F_2N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=493,2; найдено: 493,2.

**Пример 30.** N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



*Стадия 1. (1S,4S)-трет-Бутил 5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-формилфенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат*



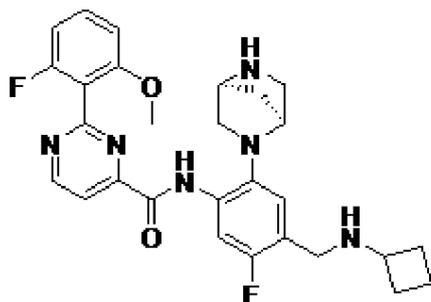
Периодинан Десса-Мартина (269 мг, 0,634 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1S,4S)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(гидроксиметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (Пример 17, 300 мг, 0,529 ммоль) и пиридина (51,0 мкл, 0,63 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа растворитель упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=566,2; найдено 566,3.

*Стадия 2. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Триацетоксиборгидрид натрия (7,5 мг, 0,035 ммоль) добавляли к раствору морфолина (1,5 мг, 0,018 ммоль), уксусной кислоты (2 мкл, 0,035 ммоль) и *трет*-бутил (1S,4S)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-формилфенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (10 мг, 0,018 ммоль) в дихлорэтаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем обрабатывали водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный остаток растворяли в ТФК (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=537,2; найдено: 537,3.

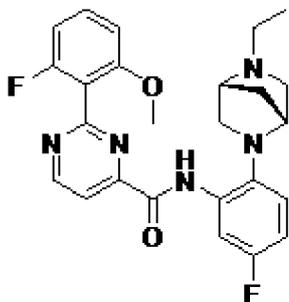
**Пример 31. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-**

**((циклобутиламино)метил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



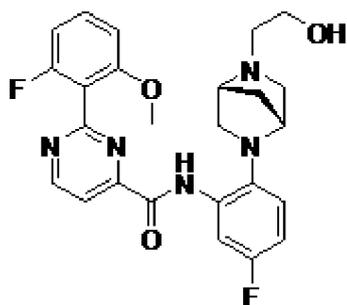
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 30, с использованием циклобутанамина вместо морфолина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{31}F_2N_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=521,2$ ; найдено: 521,2.

**Пример 32. N-(2-((1R,4R)-5-Этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



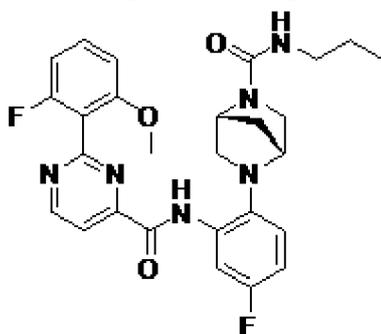
Триацетоксиборгидрид натрия (10 мг, 0,046 ммоль) добавляли к раствору ацетальдегида (1 мг, 0,023 ммоль), уксусной кислоты (2 мкл, 0,035 ммоль) и N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида (из Примера 1; 10 мг, 0,023 ммоль) в дихлорэтано (1 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов, ее разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{25}H_{26}F_2N_5O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=466,2$ ; найдено: 466,3.

**Пример 33. N-(5-фтор-2-((1R,4R)-5-(2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



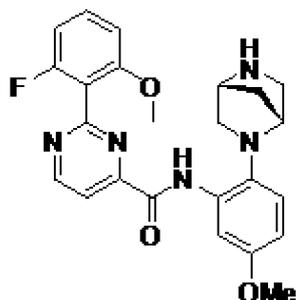
Триацетоксиборгидрид натрия (10 мг, 0,046 ммоль) добавляли к раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (3,98 мг, 0,023 ммоль), уксусной кислоты (2 мкл, 0,035 ммоль) и N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида (из Примера 1; 10 мг, 0,023 ммоль) в дихлорэтано (1 мл). После того как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, растворитель упаривали под вакуумом и к остатку добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1 мл). После дополнительного перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=482,2; найдено: 482,2.

**Пример 34.** (1R,4R)-5-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида)фенил)-N-пропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



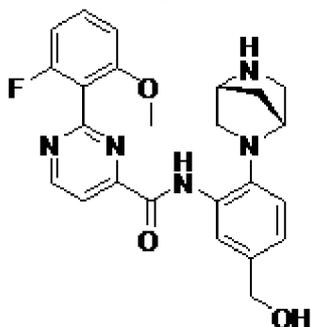
Трифосген (4,1 мг, 0,014 ммоль) добавляли к раствору N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида (из Примера 1, 6 мг, 0,014 ммоль) и триэтиламина (4 мкл, 0,027 ммоль) в ТГФ (1 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли пропан-1-амин (1,2 мг, 0,021 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 30 минут. Затем реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин) с получением соли ТФК указанного соединения. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=523,2; найдено: 523,3.

**Пример 35.** N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-метоксифенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



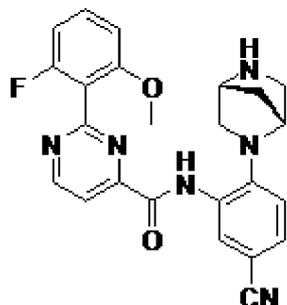
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием 1-фтор-4-метокси-2-нитробензола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{25}FN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=450,2; найдено: 450,3.

**Пример 36. N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(гидроксиметил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



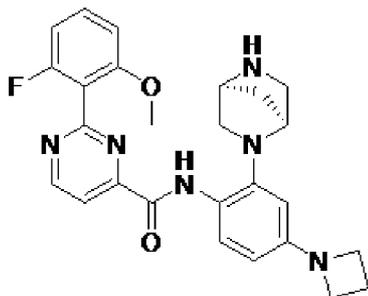
Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием (4-фтор-3-нитрофенил)метанола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{25}FN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=450,2; найдено: 450,3.

**Пример 37. N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-цианофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Соль ТФК данного соединения получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 1, с использованием 4-фтор-3-нитробензонитрила вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{22}FN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=445,2; найдено: 445,1.

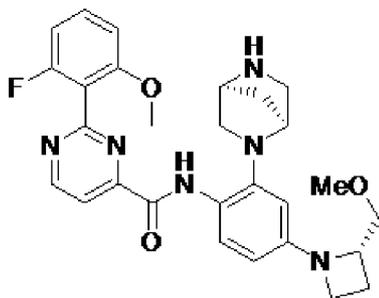
**Пример 38. N-(4-(азетидин-1-ил)-2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в

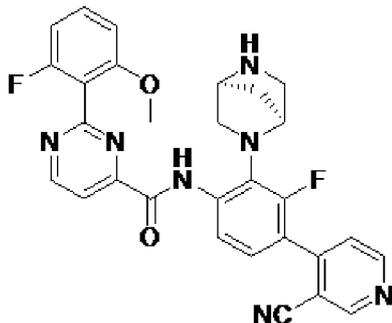
Примерах 28 и 29, с использованием N-(2-((1S,4S)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-бромфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида вместо N-(2-((1S,4S)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{26}H_{28}FN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=475,2; найдено: 475,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,17-10,04 (с, 1H), 9,27-9,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,15-8,04 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,83-7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59-7,48 (тд, J=8,4, 6,6 Гц, 1H), 7,10-7,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,02-6,96 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,07-5,95 (м, 2H), 3,89-3,83 (с, 1H), 3,81-3,72 (м, 7H), 3,49-3,44 (с, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,00-2,89 (м, 2H), 2,71-2,63 (д, J=9,7 Гц, 1H), 2,34-2,23 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,64-1,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,52-1,38 (д, J=9,0 Гц, 1H) м.д.

**Пример 39. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

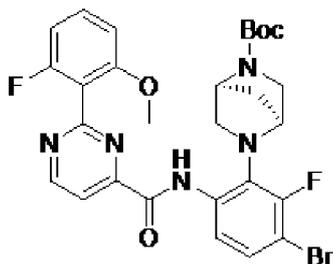


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 38, с использованием (S)-2-(метоксиметил)азетидина вместо азетидина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{32}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=519,2; найдено: 519,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,18-9,96 (с, 1H), 9,28-9,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,15-8,01 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,79-7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60-7,37 (тд, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,10-7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02-6,91 (м, 1H), 6,41-6,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,19-6,04 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 4,14-4,05 (дд, J=7,6, 3,6 Гц, 1H), 3,87-3,79 (м, 3H), 3,79-3,74 (с, 3H), 3,67-3,58 (дд, J=10,3, 6,7 Гц, 1H), 3,58-3,46 (м, 3H), 3,40-3,27 (м, 4H), 3,04-2,90 (м, 2H), 2,74-2,60 (дд, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,17-2,05 (дк, J=10,8, 8,3 Гц, 1H), 1,68-1,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H) м.д.

**Пример 40. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(3-циано-4-фторфенил)-3-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



*Стадия 1. (1S,4S)-трет-Бутил 5-(3-бром-2-фтор-6-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат*

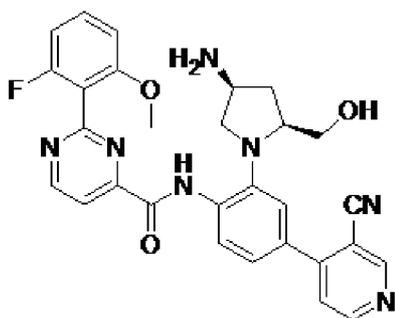


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 18, с использованием 1-бром-2,3-дифтор-4-нитробензола вместо 1-бром-2,5-дифтор-4-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{29}BrF_2N_5O_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z=616,1$ ; найдено: 616,1.

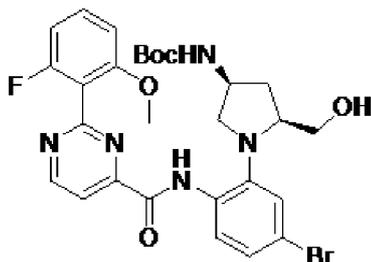
*Стадия 2. N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(3-циано-4-ил)-3-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Смесь *трет*-бутил (1S,4S)-5-(3-бром-2-фтор-6-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинитрила (10 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом, снова заполняли азотом и затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{24}F_2N_7O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=540,2$ ; найдено: 540,1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,94-10,84 (с, 1H), 9,37-9,27 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 9,20-9,11 (с, 1H), 9,07-8,99 (уш, 1H), 8,98-8,94 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,81-8,72 (уш, 1H), 8,44-8,37 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,27-8,16 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,79-7,75 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,62-7,56 (тд,  $J=8,5, 6,9$  Гц, 1H), 7,56-7,51 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,12-7,06 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 4,15-4,08 (с, 1H), 3,82-3,74 (с, 3H), 3,62-3,54 (д,  $J=10,7$  Гц, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,41-3,33 (н, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 1,95-1,88 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H) м.д.

**Пример 41. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-циано-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Стадия 1. *трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат*



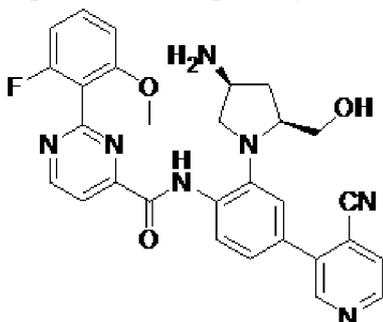
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примерах 22 и 1, с использованием *трет*-бутил (3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамата вместо (1S,4S)-*трет*-бутил 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=616,2$ ; найдено: 616,2.

Стадия 2. *N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-цианотиридин-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Смесь *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (10 мг, 0,016 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинитрила (9,8 мг, 0,043 ммоль), Xrphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{27}FN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=540,2$ ; найдено: 540,1. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,69-10,61 (с, 1H), 9,32-9,25 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 9,14-9,04 (с, 1H), 8,94-8,86 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,35-8,28 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,22-8,13 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,97-7,85 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 7,81-7,75 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,73-7,68 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,60-7,53 (тд,  $J=8,4$ , 6,8 Гц, 1H), 7,53-7,47 (дд,  $J=8,4$ , 2,0 Гц, 1H), 7,11-7,05 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,04-6,96 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,79-3,76 (с, 3H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,44-3,29 (м, 3H), 3,27-3,22 (дд,  $J=11,1$ , 2,6 Гц, 1H), 2,43-2,33 (м, 1H), 1,90-1,80 (м,

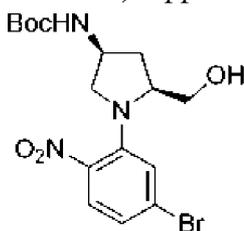
1H) м.д.

**Пример 42. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



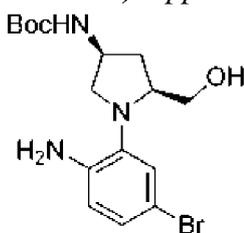
Данное соединение (свободное основание и соль ТФК) получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 41 (и подробно описанными ниже), с использованием 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинонитрила вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинонитрила в качестве исходного материала.

Стадия 1. *трет-Бутил* ((3S,5S)-1-(5-бром-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



Раствор 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (532 мг, 2,42 ммоль) и *трет*-бутил ((3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (523 мг, 2,42 ммоль) в ДМСО (8 мл) обрабатывали триэтиламино (506 мкл, 3,63 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>: m/z=360,0/362,0; найдено 360,0/362,0.

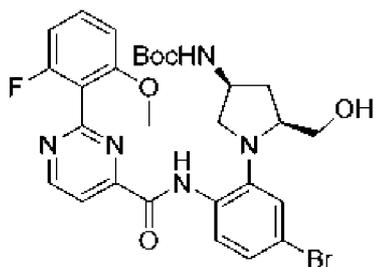
Стадия 2. *трет-Бутил* ((3S,5S)-1-(2-амино-5-бромфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



Смесь *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (1 г, 2,45 ммоль), железа (684 мг, 12,25 ммоль) и хлорида аммония (786 мг, 14,70 ммоль) в ТГФ (5 мл), воде (5 мл) и метаноле (5

мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее фильтровали через пробку целита и разбавляли ДХМ. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и растворители упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=386,1/388,1; найдено: 386,1/388,1.

Стадия 3. *трет-Бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат*



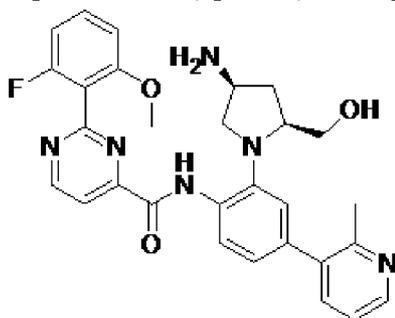
НАТУ (1196 мг, 3,15 ммоль) добавляли к раствору *трет-бутил ((3S,5S)-1-(2-амино-5-бромфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата* (810 мг, 2,097 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (продукт из Примера 1, Стадия 1, 520 мг, 2,097 ммоль) и ДИПЭА (732 мкл, 4,19 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Данное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=616,2/618,2; найдено: 616,2/618,2.

Стадия 4. *N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Смесь *трет-бутил ((3S,5S)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата* (10 мг, 0,016 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинитрила (9,8 мг, 0,043 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл) и реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 80°С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали под вакуумом и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{27}FN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=540,2; найдено: 540,1. Препаративная ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1%  $NH_4OH$ , при скорости потока 60 мл/мин). Свободное основание: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ) δ 9,33-9,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,98-8,93 (с, 1H), 8,84-8,78 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,46-8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,22-8,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,00-7,92

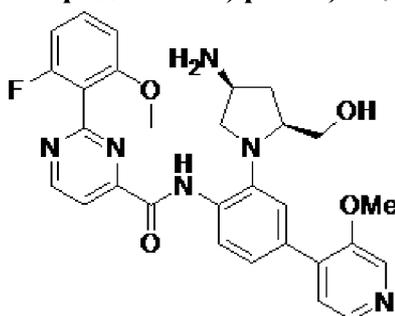
(дд,  $J=5,1, 0,7$  Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,59-7,52 (тд,  $J=8,4, 6,8$  Гц, 1H), 7,48-7,43 (дд,  $J=8,3, 2,1$  Гц, 1H), 7,11-7,04 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,03-6,90 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,85-3,73 (с, 3H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,39-3,29 (м, 3H), 3,28-3,22 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,06-2,97 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 2,31-2,18 (д,  $J=12,6, 7,5$  Гц, 1H), 1,40-1,29 (дт,  $J=12,7, 6,2$  Гц, 1H) м.д. Препаративная ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). Соль ТФК:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,66-10,59 (с, 1H), 9,31-9,24 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 9,03-8,94 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 8,88-8,78 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,34-8,24 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,24-8,17 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,04-7,95 (дд,  $J=5,1, 0,8$  Гц, 1H), 7,92-7,82 (уш,  $J=5,5$  Гц, 2H), 7,73-7,65 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,61-7,54 (тд,  $J=8,5, 6,9$  Гц, 1H), 7,50-7,45 (дд,  $J=8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,11-7,05 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,05-6,98 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,81-3,77 (с, 3H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,42-3,21 (м, 4H), 2,43-2,31 (м, 1H), 1,90-1,77 (дт,  $J=13,2, 5,3$  Гц, 1H) м.д.

**Пример 43.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



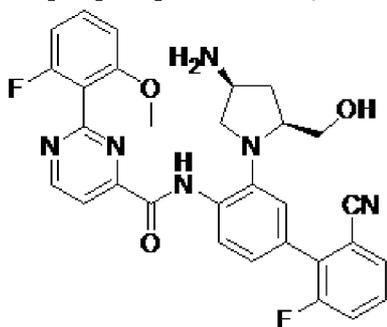
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 41, с использованием (2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинонитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=529,2$ ; найдено: 529,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,69-10,55 (с, 1H), 9,33-9,17 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,72-8,62 (дд,  $J=5,4, 1,7$  Гц, 1H), 8,31-8,20 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,23-8,15 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,14-8,05 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,05-7,86 (уш,  $J=5,4$  Гц, 2H), 7,75-7,64 (дд,  $J=7,7, 5,4$  Гц, 1H), 7,62-7,52 (тд,  $J=8,4, 6,8$  Гц, 1H), 7,47-7,41 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,31-7,23 (дд,  $J=8,3, 1,9$  Гц, 1H), 7,11-7,05 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,05-6,95 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,87-3,76 (м, 4H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,42-3,20 (м, 4H), 2,65-2,57 (с, 3H), 2,43-2,32 (дт,  $J=13,2, 7,9$  Гц, 1H), 1,91-1,65 (дт,  $J=13,3, 5,5$  Гц, 1H) м.д.

**Пример 44.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-метоксипиридин-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



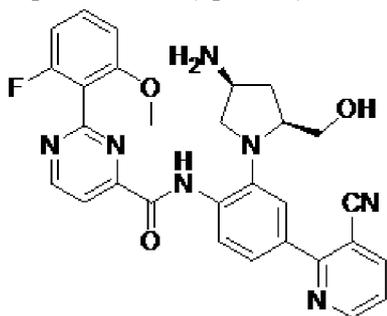
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 41, с использованием (3-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{30}FN_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=545,2; найдено: 545,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,66-10,59 (с, 1H), 9,30-9,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,55-8,48 (с, 1H), 8,39-8,33 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,28-8,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,21-8,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,92-7,81 (уш, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,48-7,44 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,14-7,11 (с, 1H), 7,09-7,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,01-6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,99-3,90 (с, 3H), 3,83-3,73 (м, 4H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,40-3,19 (м, 4H), 2,44-2,35 (м, 1H), 1,88-1,79 (дт, J=13,3, 5,2 Гц, 1H) м.д.

**Пример 45.** N-(3-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2'-циано-6'-фторбифенил-4-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

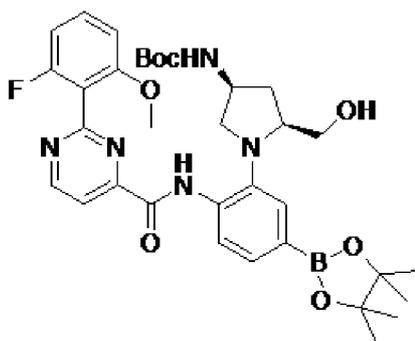


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 41, с использованием 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{27}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=557,2; найдено: 557,1.

**Пример 46.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-циано-2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



*Стадия 1. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат*



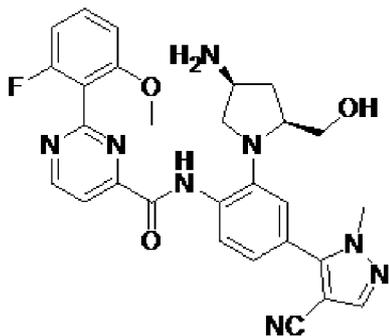
1,4-Диоксан (10 мл) добавляли к смеси 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (412 мг, 1,6 ммоль), ацетата калия (159 мг, 1,6 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) (66,2 мг, 0,081 ммоль) и *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(5-бром-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (500 мг, 0,811 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом, снова заполняли азотом и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и растворитель упаривали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью Biotage Isolera с получением желтого твердого вещества (300 мг, 56%). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>BFN<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=664,3; найдено: 664,3.

*Стадия 2. N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-цианотиридин-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

Смесь *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (10 мг, 0,015 ммоль), 2-бромникотинитрила (5,52 мг, 0,030 ммоль), Xphos Pd G2 (1,3 мг, 1,6 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (6,7 мг, 0,032 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом, снова заполняли азотом и затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли CH<sub>3</sub>CN и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=540,2; найдено: 540,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,71-10,58 (с, 1H), 9,35-9,21 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,97-8,91 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,49-8,40 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 8,39-8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,26-8,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,96-7,82 (м, 3H), 7,75-7,70 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,66-7,60 (дд, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 7,60-7,52 (тд, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,11-7,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,04-6,97 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,87-3,76 (м, 4H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,46-3,15 (м, 4H), 2,44-2,33 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 1H) м.д.

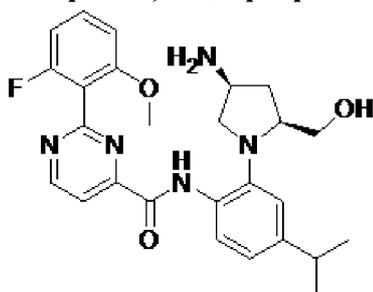
**Пример 47. N**-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-

**циано-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

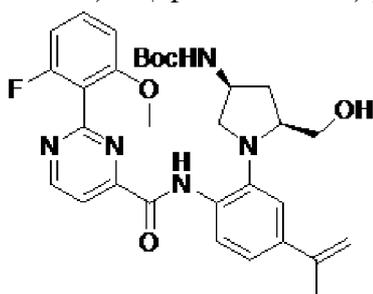


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 46, с использованием 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрила вместо 2-бромникотинитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{28}FN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=543,2$ ; найдено: 543,2.

**Пример 48. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



*Стадия 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат*



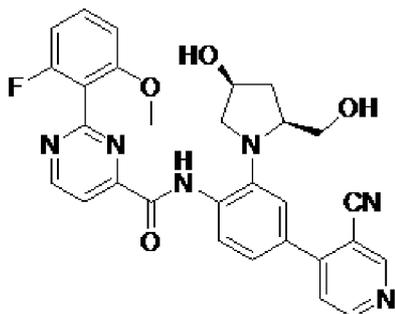
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 41, с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{31}H_{37}FN_5O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=578,3$ ; найдено: 578,3.

*Стадия 2. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Палладий на угле (10 мас.%, 18,42 мг, 0,017 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,173 ммоль) в

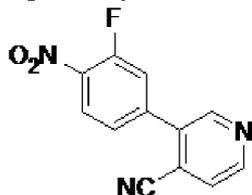
метаноле (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $\text{CH}_3\text{CN}$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,2$ ; найдено: 480,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,50-10,37 (с, 1H), 9,33-9,20 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,18-8,07 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,07-8,02 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,88-7,73 (уш,  $J=5,7$  Гц, 2H), 7,61-7,47 (тд,  $J=8,4$ , 6,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (с, 1H), 7,14-7,03 (дд,  $J=8,4$ , 1,9 Гц, 2H), 7,03-6,94 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,81-3,73 (с, 3H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,33-3,12 (м, 4H), 2,95-2,81 (п,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,45-2,33 (м, 1H), 1,87-1,67 (дт,  $J=13,2$ , 5,0 Гц, 1H), 1,24-1,17 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H) м.д.

**Пример 49. N-(4-(3-цианопиридин-4-ил)-2-((2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 41, с использованием (3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ола вместо *трет*-бутил (3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=541,2$ ; найдено: 541,2.

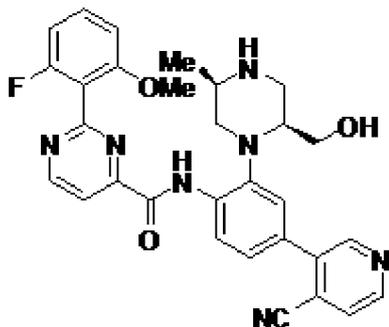
**Промежуточное соединение 1. 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинитрил**



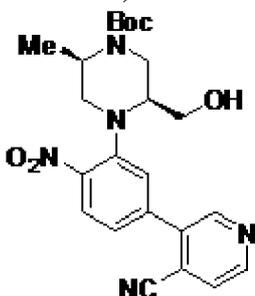
Смесь 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинитрила (1 г, 4,34 ммоль), 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (637 мг, 2,90 ммоль), XPhos Pd G2 (228 мг, 0,29 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,23 г, 5,79 ммоль) смешивали с диоксаном (88 мл) и водой (8,8 мл). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом, снова заполняли азотом и затем перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом с последующим упариванием под вакуумом. Остаток затем очищали с помощью Biotage Isolera с получением 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинитрила в виде желтовато-

коричневого твердого вещества (550 мг, выход 78%). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{12}H_7FN_3O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=244,0$ ; найдено 244,0.

**Пример 50.** N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

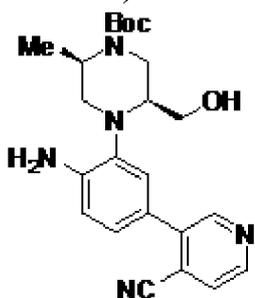


*Стадия 1.* (2R,5S)-трет-Бутил 4-(5-(4-цианотиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Раствор 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинонитрила (Промежуточное соединение 1, 52,8 мг, 0,22 ммоль) и (2R,5S)-трет-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,22 ммоль; полученного изменением методики, описанной в: Chessari, G. et al. J. Med. Chem. **2015**, 58, 6574-6588) в ДМСО (724 мкл) обрабатывали триэтиламино (45,4 мкл, 0,33 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли  $CH_2Cl_2$ , промывали соевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{28}N_5O_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z=454,2$ ; найдено 454,2.

*Стадия 2.* (2R,5S)-трет-Бутил 4-(2-амино-5-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



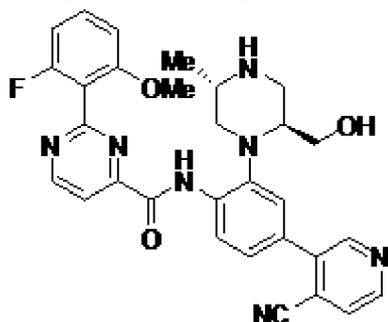
Смесь (2R,5S)-трет-бутил 4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (98 мг, 0,22 ммоль), железа (60 мг,

1,08 ммоль) и хлорида аммония (69 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=424,2$ ; найдено: 424,2.

**Стадия 3.** *N*-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2*S*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

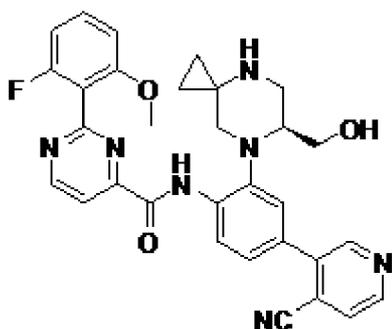
НАТУ (124 мг, 0,326 ммоль) добавляли к раствору (2*R*,5*S*)-*трет*-бутил 4-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (92 мг, 0,22 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (54 мг, 0,22 ммоль) и ДИПЭА (76 мкл, 0,43 ммоль) в ДМФА (510 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 30 минут, а затем обрабатывали водой. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Его затем повторно растворяли в ТФК, и раствор перемешивали при 60°С в течение 10 минут. После охлаждения растворитель упаривали под вакуумом и неочищенный остаток растворяли в ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) и водн. растворе  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 30 минут в закрытом сосуде. Смесь охлаждали, растворитель упаривали под вакуумом и полученный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=554,2$ ; найдено 554,3.

**Пример 51.** *N*-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



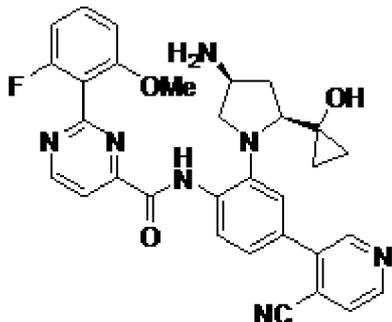
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 50, с использованием (2*S*,5*S*)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата вместо (2*R*,5*S*)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=554,2$ ; найдено: 554,1.

**Пример 52.** (S)-*N*-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(6-(гидроксиметил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

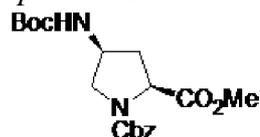


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 50, с использованием (*S*)-*трет*-бутил 6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата вместо (2*R*,5*S*)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{31}H_{29}FN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=566,2$ ; найдено: 566,2.

**Пример 53. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-2-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

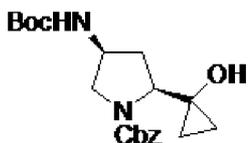


*Стадия 1. (2*S*,4*S*)-1-Бензил 2-метил 4-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат*



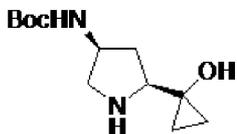
Раствор (2*S*,4*S*)-метил 4-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин-2-карбоксилата (250 мг, 1,02 ммоль) и ДИПЭА (536 мкл, 3,07 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (6,4 мл) при 0 °С обрабатывали бензил хлороформиатом (175 мкл, 1,23 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали нас. водн. раствором  $NaHCO_3$  и разбавляли  $CH_2Cl_2$ , промывали солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{19}H_{27}N_2O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=379,2$ ; найдено 379,1.

*Стадия 2. (2*S*,4*S*)-Бензил 4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-карбоксилат*



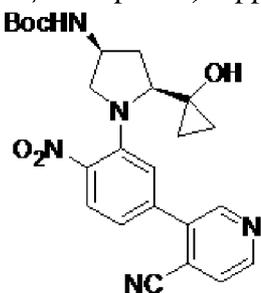
Раствор (2S,4S)-1-бензил 2-метил 4-(*tert*-бутоксикарбониламино)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) и изопропоксида титана (16 мкл, 0,053 ммоль) в ТГФ (755 мкл) при 0°C обрабатывали этилмагнийбромидом (1М в ТГФ, 1,06 мл, 1,06 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакцию смесь обрабатывали нас. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли EtOAc. Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=377,2; найдено 377,1.

*Стадия 3. трет-Бутил (3S,5S)-5-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-3-илкарбамат*



В реакционный сосуд Рагг загружали (2S,4S)-бензил 4-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-карбоксилат (99 мг, 0,26 ммоль), Pd/C (10% влажная подложка, тип Degussa, 28 мг) с последующим добавлением MeOH (10,5 мл). Реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли 3 раза газообразным азотом с последующим одним вакуумированием, а затем заполнением газообразным водородом до 25 фунт/кв. дюйм (172 кПа). Реакционный сосуд перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и растворитель упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=243,2; найдено 243,3.

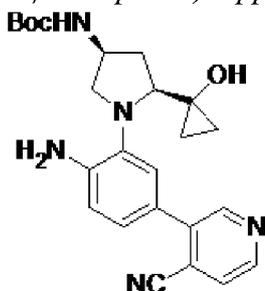
*Стадия 4. трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-(4-цианотиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-3-илкарбамат*



Раствор 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинитрила (Промежуточное соединение 1, 64 мг, 0,26 ммоль) и *tert*-бутил (3S,5S)-5-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-3-илкарбамата (64 мг, 0,26 ммоль) в ДМСО (880 мкл) обрабатывали триэтиламино (55 мкл, 0,40 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь

смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворитель упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=466,2$ ; найдено 466,3.

*Стадия 5. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-3-илкарбамат*

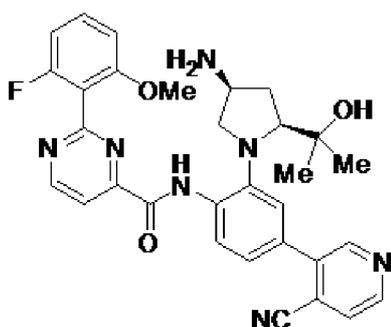


Смесь *трет*-бутил (3S,5S)-5-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-3-илкарбамата (123 мг, 0,26 ммоль), железа (74 мг, 1,32 ммоль) и хлорида аммония (85 мг, 1,58 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворители упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=436,1$ ; найдено: 436,2.

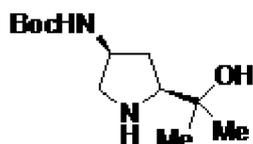
*Стадия 6. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

НАТУ (151 мг, 0,40 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-3-илкарбамата (115 мг, 0,26 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (65 мг, 0,26 ммоль) и ДИПЭА (92 мкл, 0,53 ммоль) в ДМФА (620 мкл). Реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 30 минут, а затем обрабатывали водой. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Его повторно растворяли в ТФК и раствор перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. После охлаждения растворитель упаривали и неочищенный продукт затем разбавляли  $\text{CH}_3\text{CN}$  и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=566,2$ ; найдено: 566,3.

**Пример 54. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

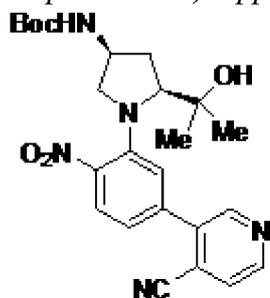


Стадия 1. *tert*-Бутил (3*S*,5*S*)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-илкарбамат



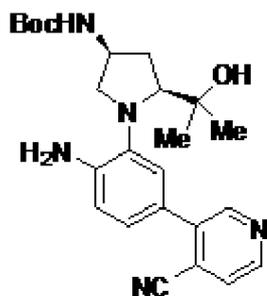
Раствор (2*S*,4*S*)-метил 4-(*tert*-бутоксикарбониламино)пирролидин-2-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (4,1 мл) при 0°C обрабатывали метилмагнийбромидом (3М в ТГФ, 546 мкл, 1,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали нас. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли EtOAc. Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=245,2; найдено 245,2.

Стадия 2. *tert*-Бутил (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-илкарбамат



Раствор 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинитрила (Промежуточное соединение 1, 50 мг, 0,20 ммоль) и *tert*-бутил (3*S*,5*S*)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-илкарбамата (50 мг, 0,20 ммоль) в ДМСО (680 мкл) обрабатывали триэтиламино (43 мкл, 0,31 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=468,2; найдено 468,1.

Стадия 3. *tert*-Бутил (3*S*,5*S*)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-илкарбамат

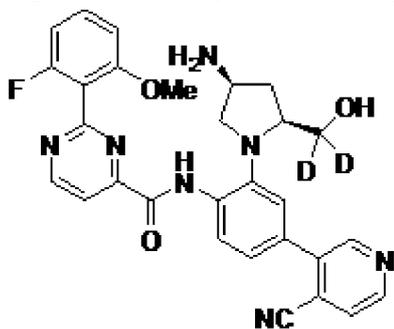


Смесь *tert*-бутил (3*S*,5*S*)-1-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-илкарбамата (96 мг, 0,20 ммоль), железа (57 мг, 1,03 ммоль) и хлорида аммония (66 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=438,2; найдено: 438,1.

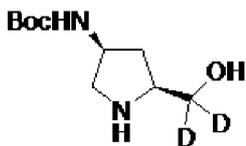
*Стадия 4.* N-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

НАТУ (117 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил (3*S*,5*S*)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-3-илкарбамата (90 мг, 0,21 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (51 мг, 0,21 ммоль) и ДИПЭА (72 мкл, 0,41 ммоль) в ДМФА (480 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 30 минут, а затем обрабатывали водой. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в ТФК и полученный раствор перемешивали при 60°С в течение 10 минут. Раствор охлаждали, упаривали и неочищенный продукт разбавляли CH<sub>3</sub>CN и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=568,2; найдено: 568,3

**Пример 55.** N-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил-d<sub>2</sub>)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

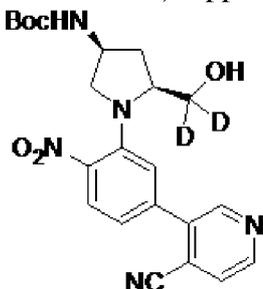


*Стадия 1.* *tert*-Бутил (3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил-d<sub>2</sub>)пирролидин-3-илкарбамат



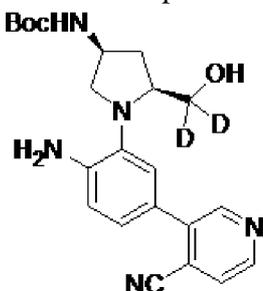
Раствор (2S,4S)-метил 4-(*tert*-бутоксикарбониламино)пирролидин-2-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (4,1 мл) при 0°C обрабатывали литий алюминий дейтеридом (17 мг, 0,41 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O, водой, и 15% водн. раствором LiOH. Отделенную органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>D<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=219,2; найдено 219,1.

*Стадия 2. трет-Бутил (3S,5S)-1-(5-(4-цианотиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил-d2)пирролидин-3-илкарбамат*



Раствор 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинонитрила (Промежуточное соединение 1, 99 мг, 0,41 ммоль) и *tert*-бутил (3S,5S)-5-(гидроксиметил-d2)пирролидин-3-илкарбамата (89 мг, 0,41 ммоль) в ДМСО (1,36 мл) обрабатывали триэтиламино (85 мкл, 0,61 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель упаривали. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>D<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,2; найдено 442,1.

*Стадия 3. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксидисдейтерометил)пирролидин-3-илкарбамат*



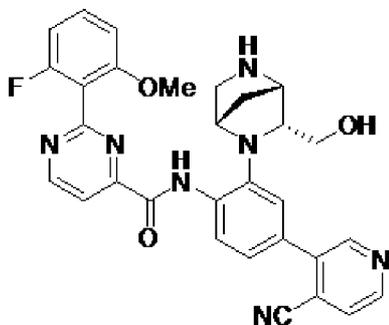
Смесь *tert*-бутил (3S,5S)-1-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил-d2)пирролидин-3-илкарбамата (180 мг, 2,04 ммоль), железа (114 мг, 1,03 ммоль) и хлорида аммония (131 мг, 2,45 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной

температуры смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворители упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{N}_5\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=412,2$ ; найдено: 412,2.

*Стадия 4. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

НАТУ (233 мг, 0,61 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил-d2)пирролидин-3-илкарбамата (168 мг, 0,41 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (101 мг, 0,41 ммоль) и ДИПЭА (143 мкл, 0,82 ммоль) в ДМФА (956 мкл). Реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 30 минут, а затем обрабатывали водой. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Твердое вещество затем растворяли в ТФК, и раствор перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. После охлаждения раствор упаривали и неочищенный остаток растворяли в ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) и водн. растворе  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл). Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 30 минут в закрытом сосуде. Смесь охлаждали, упаривали под вакуумом и неочищенный продукт разбавляли  $\text{CH}_3\text{CN}$  и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{D}_2\text{FN}_7\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=542,2$ ; найдено: 542,4.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,64 (с, 1H), 9,28 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,82 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,96-7,84 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (тд,  $J=8,4, 6,8$  Гц, 1H), 7,47 (дд,  $J=8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,00 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,83 (дд,  $J=8,6, 5,3$  Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,32-3,29 (м, 1H), 2,38 (дт,  $J=13,2, 7,8$  Гц, 1H), 1,84 (дт,  $J=13,3, 5,4$  Гц, 1H) м.д.

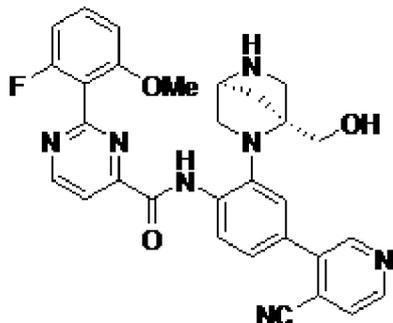
**Пример 56. N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 50, с использованием (1S,4S,6R)-*трет*-бутил 6-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (полученного изменением методики, описанной в: Balog, A. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 6107-6111) вместо (2R,5S)-

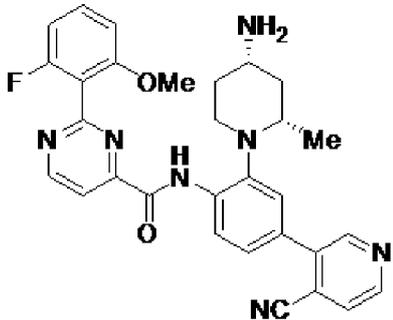
*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{27}FN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=552,2$ ; найдено: 552,2.

**Пример 57.** N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

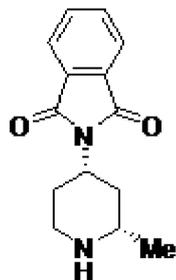


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 50, с использованием (1S,4S)-*трет*-бутил 4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (полученного изменением методики, описанной в: Ivon, Y. et al. *Synthesis* **2015**, 47, 1123-1130) вместо (2R,5S)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{27}FN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=552,2$ ; найдено: 552,3.

**Пример 58.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



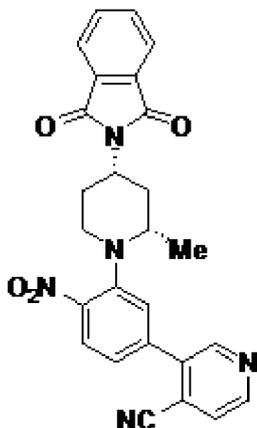
*Стадия 1.* 2-((2S,4S)-2-Метилпиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дион



Раствор (2S,4R)-*трет*-бутил 4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,35 ммоль), фталимида (62 мг, 0,43 ммоль) и трифенилфосфина (111 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) обрабатывали DIAD (83 мкл, 0,43 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли MeOH и EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и растворитель

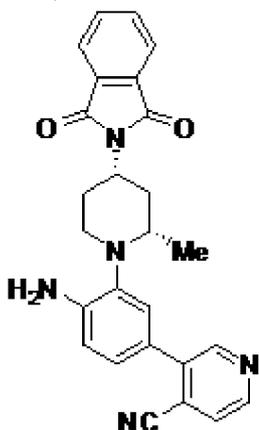
упаривали. Неочищенный продукт затем обрабатывали HCl (4 М в диоксане, 1 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривали под вакуумом и неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{14}H_{17}N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=245,1$ ; найдено 245,1.

*Стадия 2. 3-(3-((2S,4S)-4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-4-нитрофенил)изоникотинонитрил*



Раствор 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинонитрила (Промежуточное соединение 1, 85 мг, 0,35 ммоль) и 2-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-диона (85 мг, 0,35 ммоль) в ДМСО (1,2 мл) обрабатывали триэтиламино (73 мкл, 0,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли  $CH_2Cl_2$ , промывали солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и растворитель упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{26}H_{22}N_5O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=468,2$ ; найдено 468,1.

*Стадия 3. 3-(4-амино-3-((2S,4S)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)изоникотинонитрил*



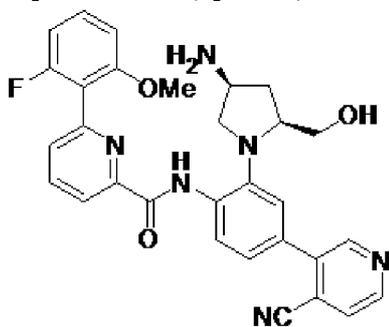
Смесь 3-(3-((2S,4S)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-4-нитрофенил)изоникотинонитрила (163 мг, 0,35 ммоль), железа (97 мг, 1,70 ммоль) и хлорида аммония (112 мг, 2,10 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через пробку целита и разбавляли  $CH_2Cl_2$ . Органическую фазу

отделяли, промывали солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и растворители упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{26}H_{24}N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=438,2$ ; найдено: 438,1.

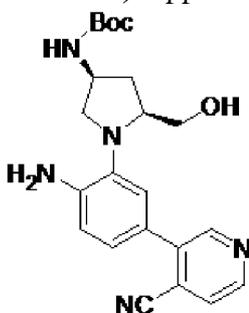
**Стадия 4.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)тимидин-4-карбоксамид

НАТУ (99 мг, 0,26 ммоль) добавляли к раствору 3-(4-амино-3-((2*S*,4*S*)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)изоникотинонитрила (76 мг, 0,17 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (43 мг, 0,17 ммоль) и ДИПЭА (61 мкл, 0,35 ммоль) в ДМФА (400 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут, а затем обрабатывали водой. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Затем твердое вещество растворяли в EtOH (2 мл) и обрабатывали гидразин гидратом (водн. 50-60%, 1 мл). Раствор перемешивали при 60°C в течение 16 часов, охлаждали и упаривали. Затем остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{29}FN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=538,2$ ; найдено: 538,4.

**Пример 59.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид



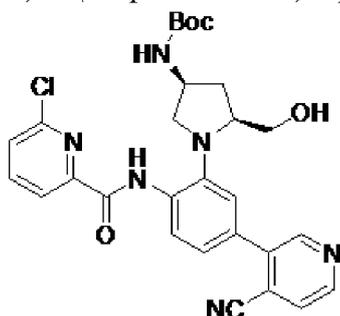
**Стадия 1.** *трет*-Бутил (3*S*,5*S*)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 50, Стадия 2, с использованием *трет*-бутил (3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамата вместо (2*R*,5*S*)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{22}H_{28}N_5O_3$

(M+H)<sup>+</sup>: m/z=410,2; найдено: 410,1.

*Стадия 2. трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(6-хлорпиколинамидо)-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат*

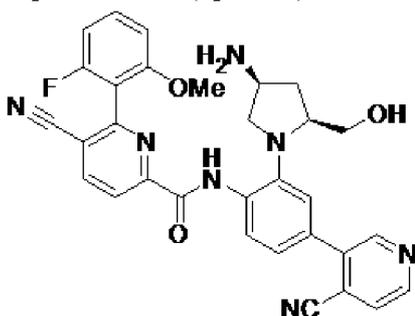


НАТУ (320 мг, 0,843 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (230 мг, 0,562 ммоль), 6-хлорпиколиновой кислоты (88 мг, 0,562 ммоль) и ДИПЭА (0,196 мл, 1,123 ммоль) в ДМФА (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли воду (3 мл). Желаемый продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в течение ночи. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=549,2; найдено: 549,2.

*Стадия 3. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид*

Смесь *трет*-бутил (3S,5S)-1-(2-(6-хлорпиколинамидо)-5-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамата (20 мг, 0,036 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (6,20 мг, 0,036 ммоль), трехосновного фосфата калия (15,49 мг, 0,073 ммоль), XPhos Pd G2 (3,03 мг, 3,65 мкмоль) в *n*-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Смесь упаривали под вакуумом и растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворитель упаривали под вакуумом и остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=539,2; найдено: 539,1.

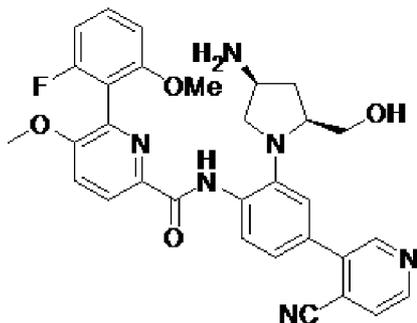
**Пример 60. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-циано-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид**



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 59, с использованием 6-хлор-5-цианопиколиновой кислоты вместо 6-хлорпиколиновой

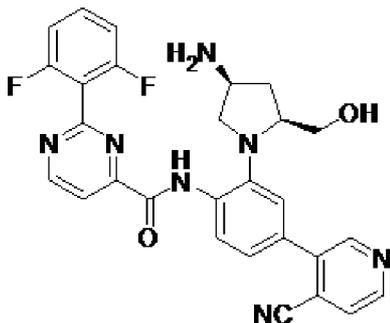
кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{31}H_{27}FN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=564,2$ ; найдено: 564,2.

**Пример 61.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метоксипиколинамид

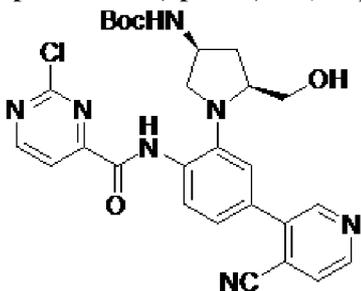


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 59, с использованием 6-хлор-5-метоксипиколиновой кислоты вместо 6-хлорпиколиновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{31}H_{30}FN_6O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=569,2$ ; найдено: 569,2.

**Пример 62.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид



*Стадия 1.* трет-Бутил (3S,5S)-1-(2-(2-хлортиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат



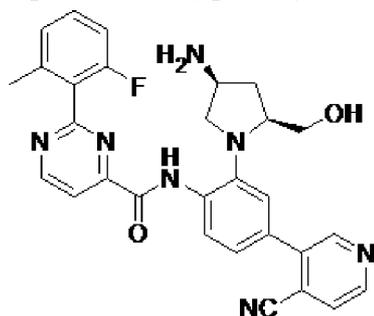
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 59, Стадия 2, с использованием 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 6-хлорпиколиновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{29}ClN_7O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=550,2$ ; найдено: 550,1.

Step2. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид

Смесь трет-бутил (3S,5S)-1-(2-(2-хлорпиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4-

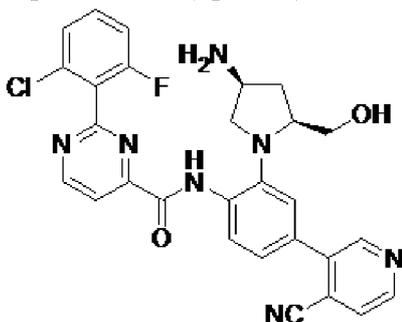
цианопиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамата (20 мг, 0,036 ммоль), (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты (5,75 мг, 0,036 ммоль), трехосновного фосфата калия (15,46 мг, 0,073 ммоль), XPhos Pd G2 (3,02 мг, 3,64 мкмоль) в *n*-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Смесь упаривали под вакуумом и растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем растворитель упаривали. Остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=528,2; найдено: 528,4.

**Пример 63.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид



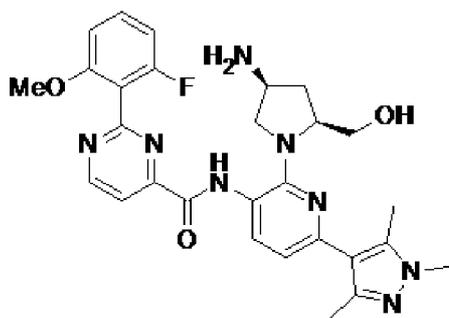
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 62, с использованием (2-фтор-6-метилфенил)бороновой кислоты вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=524,2; найдено: 524,1.

**Пример 64.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид

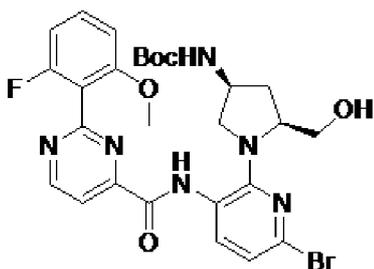


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 62, с использованием (2-хлор-6-фторфенил)бороновой кислоты вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=544,2; найдено: 544,2.

**Пример 65.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



*Стадия 1. трет-Бутил (3S,5S)-1-(6-бром-3-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-илкарбамат*

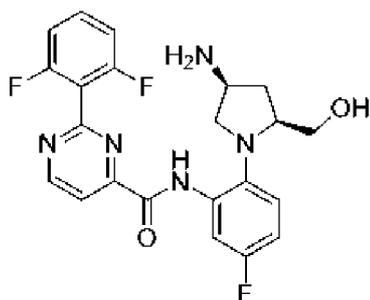


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примерах 41 и 1, с использованием 6-бром-2-хлор-3-нитропиридина вместо 4-бром-2-фтор-1-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{31}BrFN_6O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=617,2$ ; найдено: 617,2.

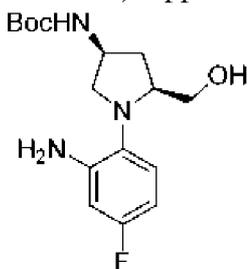
*Стадия 2. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Смесь *tert*-бутил ((3S,5S)-1-(6-бром-3-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (35 мг, 0,057 ммоль), 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,020 г, 0,085 ммоль), Xphos Pd G2 (13 мг, 16 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (67 мг, 0,32 ммоль) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (0,1 мл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом и затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали под вакуумом и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разбавляли  $CH_3CN$  и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{32}FN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=547,3$ ; найдено: 547,3.

**Пример 66. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид**

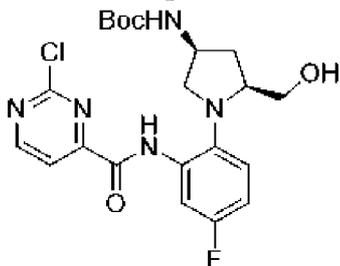


Стадия 1. *tert*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



Раствор 1,4-дифтор-2-нитробензола (250 мг, 1,57 ммоль) и *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (340 мг, 1,57 ммоль) в ДМСО (5 мл) обрабатывали основанием Хюнига (274 мкл, 1,57 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в смеси 1:1:1 ТГФ/вода/MeOH (9 мл) и обрабатывали железом (351 мг, 6,29 ммоль) и хлоридом аммония (504 мг, 9,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через пробку целита. Фильтрат промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ (30-100% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (226 мг, 46%). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=326,2; найдено: 326,2.

Стадия 2. *tert*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-хлортиримидин-4-карбоксамидо)-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



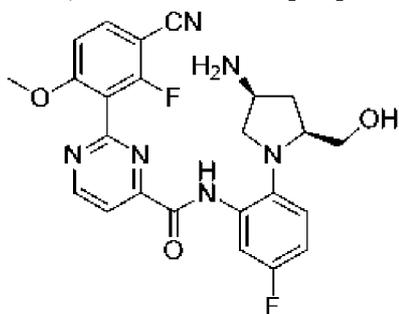
Раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (87 мг, 0,550 ммоль), НАТУ (230 мг, 0,605 ммоль) и *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (179 мг, 0,550 ммоль) в ДМФА (1834 мкл)

обрабатывали основанием Хюнига (192 мкл, 1,100 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем обрабатывали водой и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ (25-100% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта (107 мг, 42%). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{21}H_{26}ClFN_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=466,2; найдено: 466,2.

**Стадия 3.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,6-дифторфенил)тимидин-4-карбоксамид

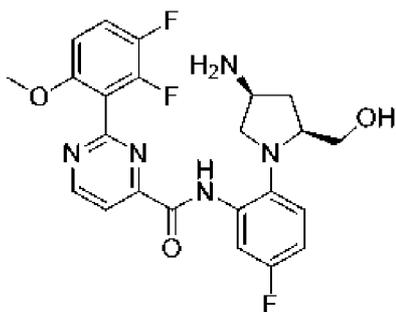
К смеси (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты (15 мг, 0,097 ммоль), XPhos Pd G2 (5,07 мг, 6,44 мкмоль), фосфата калия (27,5 мг, 0,129 ммоль) и *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-хлорпиримидин-4-карбоксамидо)-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (30 мг, 0,064 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (530 мкл) и воду (100 мкл) и реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ/водой и фазы разделяли. Органическую фазу упаривали и остаток растворяли в ТФК (1 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=444,2; найдено: 444,2.

**Пример 67.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



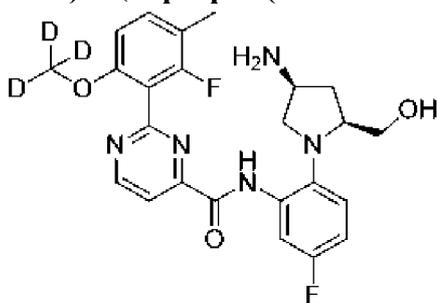
Данное соединение получали аналогично Примеру 66, Стадия 3, с использованием 2-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{23}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=481,2; найдено: 481,2.

**Пример 68.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

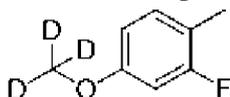


Данное соединение получали аналогично Примеру 66, Стадия 3, с использованием (2,3-дифтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{23}F_3N_5O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=474,2$ ; найдено: 474,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,69 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,21 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,60 (к, J=9,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,13-6,96 (м, 2H), 5,19 (с, 1H), 3,75 (с, 4H), 3,56 (дд, J=8,2, 3,6 Гц, 1H), 3,26-3,17 (м, 4H), 2,46-2,35 (м, 1H), 1,77 (дт, J=13,6, 4,1 Гц, 1H) м.д.

**Пример 69.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид

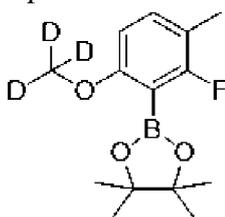


*Стадия 1.* 2-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)-1-метилбензол



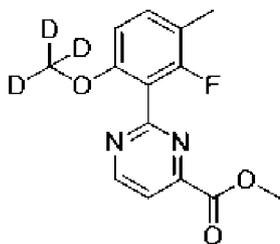
Раствор 3-фтор-4-метилфенола (1,0 г, 7,93 ммоль) в ДМФА (26,4 мл) обрабатывали карбонатом калия (1,644 г, 11,89 ммоль) и иодметаном-d<sub>3</sub> (0,592 мл, 9,51 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_8H_7D_3FO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=144,2$ ; найдено: 144,2.

*Стадия 2.* 2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



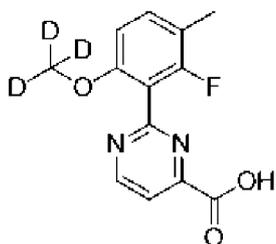
Раствор 2-фтор-4-(метокси-d<sub>3</sub>)-1-метилбензола (1,0 г, 6,98 ммоль) и НМРА (1,823 мл, 10,48 ммоль) в ТГФ (34,9 мл) при -78°C обрабатывали *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 3,35 мл, 8,38 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,166 мл, 10,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, а затем нагревали до комнатной температуры путем удаления охлаждающей бани. Реакционную смесь обрабатывали 1 Н водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 3. Метил 2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоновая кислота*



Раствор 2-(2-фтор-6-(methoxy-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,56 г, 5,79 ммоль) и основания Хюнига (1 мл, 5,79 ммоль) в воде (1333 мкл) и 1,4-диоксане (12 мл) обрабатывали метил 2-хлорпиримидин-4-карбоксилатом (500 мг, 2,90 ммоль) и ((*t*-Bu)<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd (74,0 мг, 0,145 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли ДХМ и фильтровали через пробку целита. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью Biotage Isolera™ (0-100% этилацетат в гексане) с получением желаемого промежуточного соединения. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>D<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=280,2; найдено: 280,2.

*Стадия 4. 2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоновая кислота*



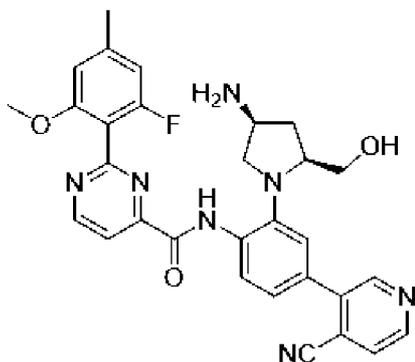
Продукт с предыдущей стадии растворяли в смеси 1:1 ТГФ/вода (4 мл). Добавляли гидроксид лития (238 мг, 5,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 1 часа, затем подкисляли до pH 1 с помощью 1 Н HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>D<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=266,2;

найдено: 266,2.

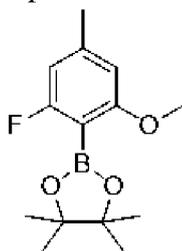
**Стадия 5.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид

Раствор 2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (12,27 мг, 0,046 ммоль), НАТУ (21,03 мг, 0,055 ммоль) и *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (Пример 66, Стадия 2; 15 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (461 мкл) обрабатывали основанием Хюнига (16,10 мкл, 0,092 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в ТФК (1 мл), выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=473,2; найдено: 473,2.

**Пример 70.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-2-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид

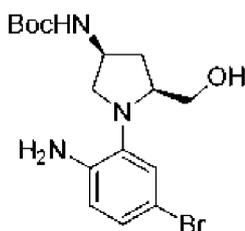


**Стадия 1.** 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



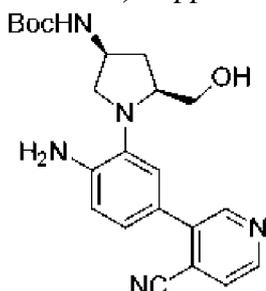
Данное соединение получали аналогично Примеру 69, Стадии 1-2, с использованием 3-фтор-5-метилфенола вместо 3-фтор-4-метилфенола.

**Стадия 2.** *трет*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-5-бромфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



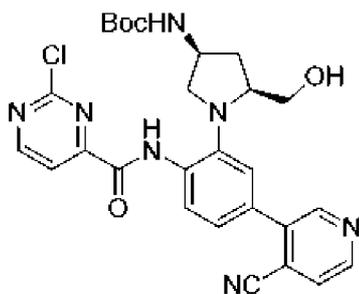
Раствор 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (1,0 г, 4,55 ммоль) и *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,983 г, 4,55 ммоль) в ДМФА (15,15 мл) обрабатывали основанием Хюнига (1,588 мл, 9,09 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду/этилацетат, фазы разделяли и органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в смеси 1:1:1 ТГФ/вода/MeOH (15 мл) и обрабатывали железом (1,015 г, 18,18 ммоль) и хлоридом аммония (1,46 г, 27,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через пробку целита. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт (1,61 г, 92%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=386,0/388,0; найдено: 386,0/388,0.

*Стадия 3. tert*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-5-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил) пирролидин-3-ил)карбамат



К смеси *tert*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-амино-5-бромфенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (200 мг, 0,518 ммоль), XPhos Pd G2 (20,37 мг, 0,026 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинонитрила (155 мг, 0,673 ммоль) и фосфата калия (220 мг, 1,035 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1438 мкл) и воду (288 мкл) и реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через пробку целита. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью Biotage Isolera™ (30-100% этилацетат в гексане, затем 5-20% метанол в этилацетате) с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (175 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=410,2; найдено: 410,2

*Стадия 4. tert*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-(2-хлортиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат

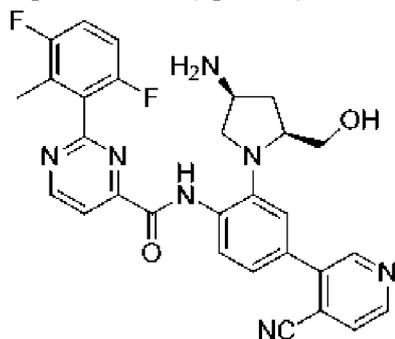


Раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (119 мг, 0,751 ммоль), НАТУ (314 мг, 0,826 ммоль) и *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-цианопиримидин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (307 мг, 0,751 ммоль) в ДМФА (3800 мкл) обрабатывали основанием Хюнига (262 мкл, 1,502 ммоль) и реакцию смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ (40-100% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта в виде оранжевого твердого вещества (310 мг, 75%). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{27}H_{29}ClN_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=550,2; найдено: 550,2

*Стадия 5. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиримидин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид*

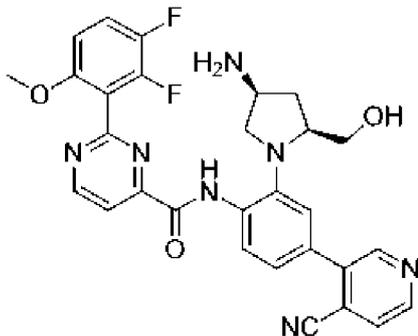
К смеси *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-хлорпиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4-цианопиримидин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (15 мг, 0,027 ммоль), 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (10,89 мг, 0,041 ммоль), XPhos Pd G2 (2,145 мг, 2,73 мкмоль) и фосфата калия (12 мг, 0,055 ммоль) добавляли воду (54,5 мкл) и 1,4-диоксан (218 мкл) и реакцию колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь распределяли между ДХМ/водой и органическую фазу упаривали. Остаток выдерживали в ТФК (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{29}F_2N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=573,2; найдено: 573,2.

**Пример 71. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиримидин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид**



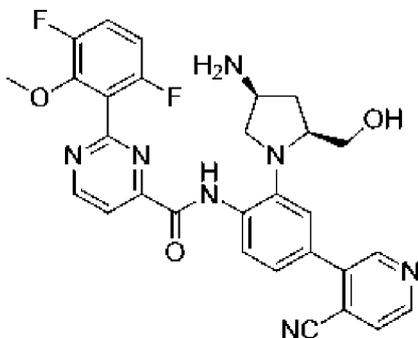
Данное соединение получали аналогично Примеру 70, Стадия 5, с использованием (3,6-дифтор-2-метилфенил)бороновой кислоты вместо 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{26}F_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=542,2$ ; найдено: 542,2.

**Пример 72.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



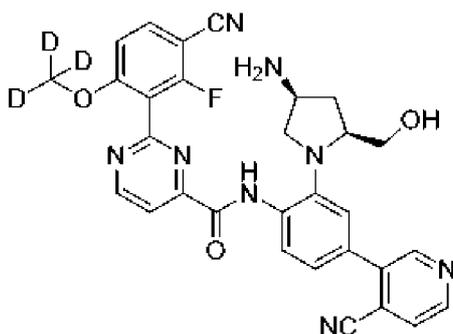
Данное соединение получали аналогично Примеру 70, Стадия 5, с использованием (2,3-дифтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты вместо 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=558,2$ ; найдено: 558,2.

**Пример 73.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

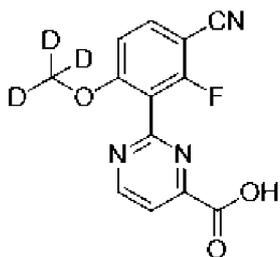


Данное соединение получали аналогично Примеру 70, Стадия 5, с использованием (3,6-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты вместо 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=558,2$ ; найдено: 558,2.

**Пример 74.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиридин-3-ил)фенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид



*Стадия 1. 2-(3-циано-2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоновая кислота*

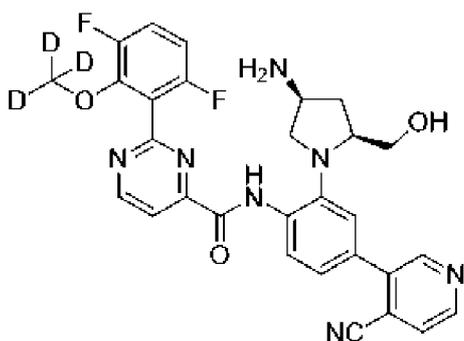


Данное соединение получали аналогично Примеру 69, Стадии 1-4, исходя из 3-фтор-4-цианофенола вместо 3-фтор-4-метилфенола. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{13}H_6D_3FN_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=277,2$ ; найдено: 277,2.

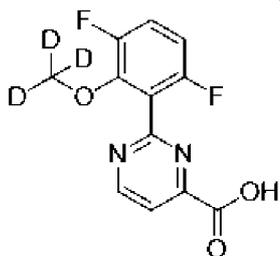
*Стадия 2. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Раствор 2-(3-циано-2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (9,72 мг, 0,037 ммоль), НАТУ (16,71 мг, 0,044 ммоль) и *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-амино-5-(4-циано-пиридин-3-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (Пример 70, Стадия 4, 15 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (366 мкл) обрабатывали основанием Хюнига (12,80 мкл, 0,073 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в ТФК (1 мл), выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{23}D_3FN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=568,2$ ; найдено: 568,2.

**Пример 75. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-пиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Стадия 1. 2-(3,6-Дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоновая кислота

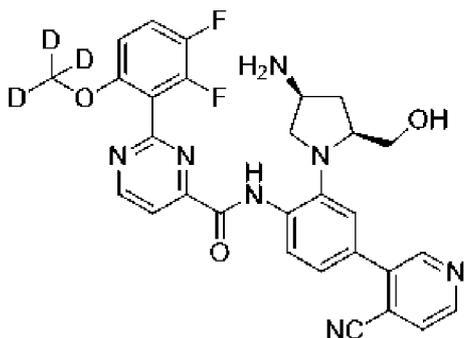


Данное соединение получали аналогично Примеру 69, Стадии 1-4, исходя из 2,5-дифторфенола вместо 3-фтор-4-метилфенола. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=270,2; найдено: 270,2.

Стадия 2. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид

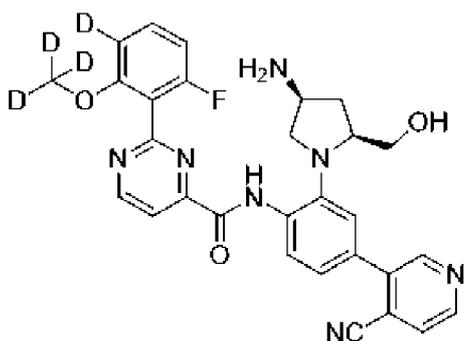
Данное соединение получали аналогично Примеру 74, Стадия 2, с использованием 2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты в качестве реагента сочетания. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=561,2; найдено: 561,2.

**Пример 76.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2,3-дифтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид

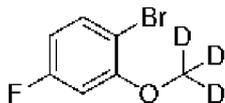


Данное соединение получали аналогично Примеру 75, Стадии 1-2, с использованием 4,5-дифторфенола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=561,2; найдено: 561,2.

**Пример 77.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил-5-d)пиримидин-4-карбоксамид

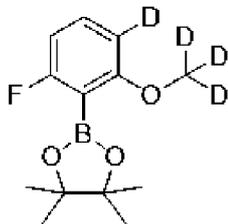


Стадия 1. 1-Бром-4-фтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензол



Раствор 2-бром-5-фторфенола (1,0 г, 5,24 ммоль) в ДМФА (17,45 мл) обрабатывали карбонатом калия (1,085 г, 7,85 ммоль) и иодметаном-d<sub>3</sub> (0,414 мл, 6,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи, затем обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>D<sub>3</sub>BrFO (M+H)<sup>+</sup>: m/z=208,0/210,0; найдено: 208,0/210,0.

Стадия 2. 2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил-5-d)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



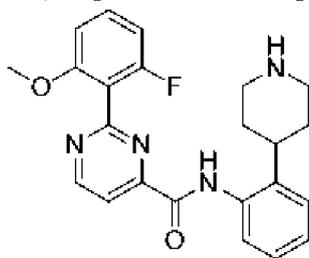
Магний (92 мг, 3,78 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали йодом (23,97 мг, 0,094 ммоль), а затем раствором 1-бром-4-фтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)бензола (393 мг, 1,889 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям. Смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали добавлением метанола-d<sub>4</sub> (382 мкл, 9,45 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут смесь дополнительно обрабатывали 1 Н НСl для уничтожения оставшегося магния. Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. К неочищенному промежуточному соединению добавляли ТГФ (10 мл) и смесь охлаждали до -78 °С. По каплям добавляли *n*-BuLi (1,6 М в гексане, 907 мкл, 2,267 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (586 мкл, 2,83 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Через 1 час реакцию обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом

натрия и упаривали. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

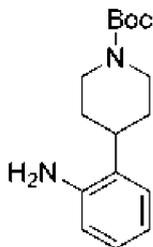
**Стадия 3.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил-5-d)пиримидин-4-карбоксамид

Данное соединение получали аналогично Примеру 70, Стадия 5, с использованием пинакол бороната, полученного на Стадии 2 вместо 2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>D<sub>4</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=544,2; найдено: 544,2. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,65 (с, 1H), 9,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,48 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,41-3,29 (м, 3H), 3,26 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,39 (дт, J=15,7, 8,0 Гц, 1H), 1,86 (дт, J=11,2, 5,4 Гц, 1H) м.д.

**Пример 78. 2-(2-фтор-6-метоксифенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-4-карбоксамид**



**Стадия 1. трет-Бутил 4-(2-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат**



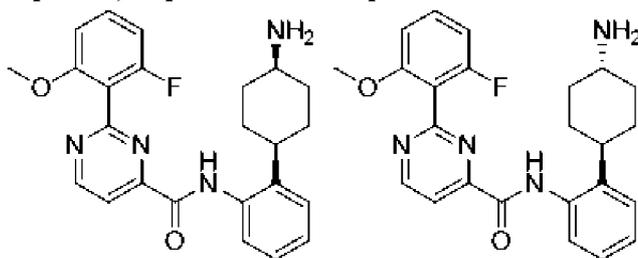
К смеси трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (230 мг, 0,743 ммоль), 1-бром-2-нитробензола (100 мг, 0,495 ммоль), XPhos Pd G2 (38,9 мг, 0,050 ммоль) и трехосновного фосфата калия (210 мг, 0,990 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1320 мкл) и воду (330 мкл) и реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через пробку целита. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью Biotage Isolera™ (0-70% этилацетат в гексане). К очищенному продукту добавляли MeOH (4 мл) с последующим добавлением гидроксида палладия на угле (20мас.%/мас., 69,5 мг, 0,099 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли газообразным водородом из шарика, затем нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь затем фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт (130 мг, 95%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=277,2;

найдено: 277,2.

**Стадия 2.** 2-(2-фтор-6-метоксифенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-4-карбоксамид

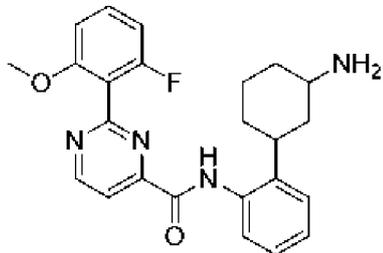
Раствор 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (93 мг, 0,376 ммоль), НАТУ (215 мг, 0,564 ммоль) и *трет*-бутил 4-(2-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,470 ммоль) в ДМФА (2352 мкл) обрабатывали основанием Хюнига (164 мкл, 0,941 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в ТФК (1 мл) и выдерживали в течение 30 минут, затем разбавляли метанолом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}FN_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=407,2$ ; найдено: 407,2.

**Пример 79.** N-(2-(*цис*)4-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид и N-(2-(*транс*)4-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



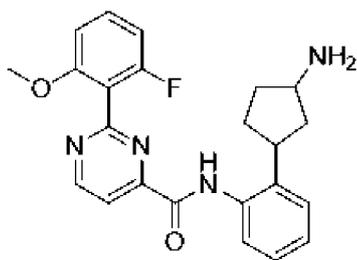
Данные соединения получали аналогично Примеру 78, Стадии 1-2, исходя из *трет*-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата. Очистка препаративной ЖХ-МС приводила к *цис*- и *транс*-изомерам. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{26}FN_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=421,2$ ; найдено: 421,2.

**Пример 80.** N-(2-(3-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



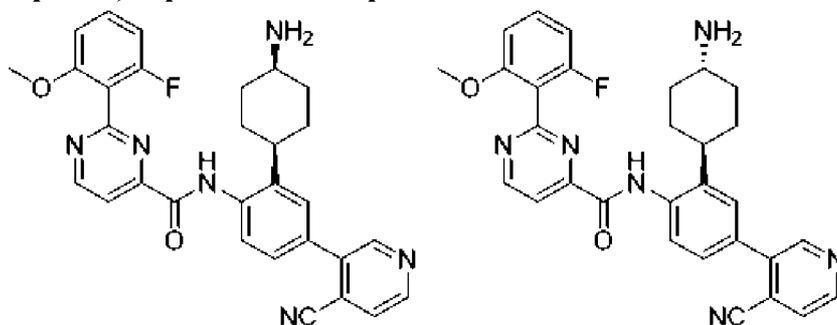
Данное соединение получали аналогично Примеру 78, Стадии 1-2, исходя из *трет*-бутил (3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ил)карбамата. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{26}FN_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=421,2$ ; найдено: 421,2.

**Пример 81.** N-(2-(3-аминоциклопентил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

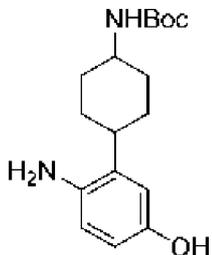


Данное соединение получали аналогично Примеру 78, Стадии 1-2, исходя из *трет*-бутил (3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-3-ен-1-ил)карбамата. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}FN_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=407,2$ ; найдено: 407,2.

**Пример 82. N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид и N-(2-((*транс*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

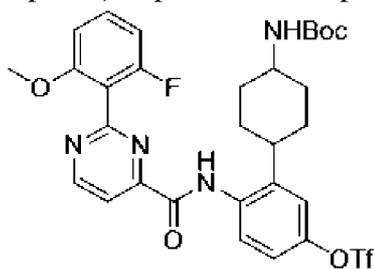


*Стадия 1. трет*-Бутил (4-(2-амино-5-гидроксифенил)циклогексил)карбамат



К смеси *трет*-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата (308 мг, 0,947 ммоль), 4-хлор-2-иоданилина (200 мг, 0,789 ммоль), DPPF-PdCl<sub>2</sub> (64,4 мг, 0,079 ммоль) и карбоната калия (218 мг, 1,578 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (3156 мкл) и воду (789 мкл). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через пробку целита. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью Biotage Isolera™ (0-100% этилацетат в гексане). Неочищенный материал растворяли в EtOH (4 мл) и добавляли гидроксид палладия на угле (20мас.%/мас., 111 мг, 0,158 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли газообразным водородом из шарика, затем перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через пробку целита. Фильтрат упаривали, и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{17}H_{27}N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=307,2$ ; найдено: 307,2.

*Стадия 2. 3-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-4-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил трифторметансульфонат*

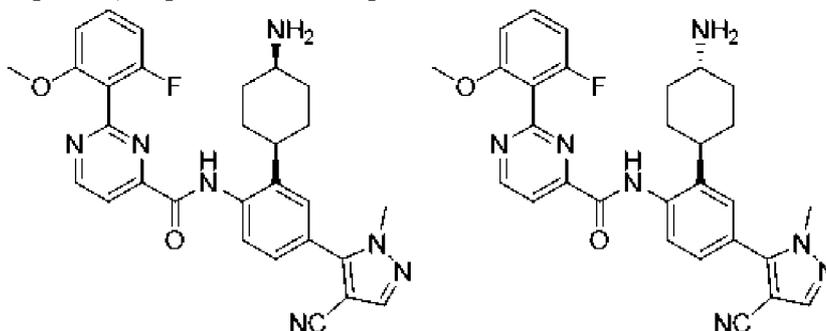


Раствор 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (64,0 мг, 0,258 ммоль), НАТУ (118 мг, 0,309 ммоль) и *трет*-бутил (4-(2-амино-5-гидроксифенил)циклогексил)карбамата (79 мг, 0,258 ммоль) в ДМФА (1289 мкл) обрабатывали основанием Хюнига (90 мкл, 0,516 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ (20-100% этилацетат в гексане). Промежуточное соединение растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли триэтиламин (71,9 мкл, 0,516 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли *N*-фенилтрифторметансульфонимид (92 мг, 0,258 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, а затем обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Фазы разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ (20-100% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (68 мг, 40%). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{33}F_4N_4O_7S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=669,2$ ; найдено: 669,2.

*Стадия 3. N-(2-((цис)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид и N-(2-((транс)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианотиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

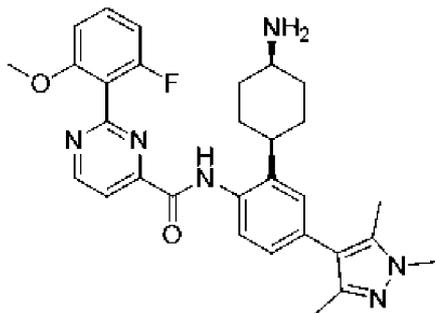
К раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоникотинитрила (35,1 мг, 0,153 ммоль), DPPF-PdCl<sub>2</sub> (8,30 мг, 10,17 мкмоль), карбоната цезия (66,3 мг, 0,203 ммоль) и 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-4-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил трифторметансульфоната (68 мг, 0,102 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (915 мкл) и воду (102 мкл) и реакцию колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, а затем нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь затем разбавляли водой и ДХМ, и фазы разделяли. Органическую фазу упаривали. Остаток выдерживали в ТФК (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). Оба изомера были успешно разделены препаративной ЖХ-МС. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{28}FN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=523,2$ ; найдено: 523,2.

**Пример 83.** N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид и N-(2-((*транс*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



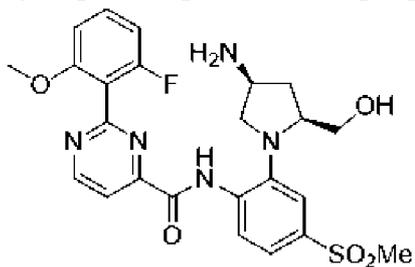
Данное соединение получали аналогично Примеру 82, Стадия 2, с использованием 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила в качестве реагента сочетания. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{29}FN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=526,2$ ; найдено: 526,2.

**Пример 84.** N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

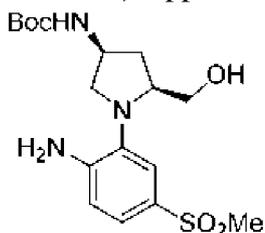


Данное соединение получали аналогично Примеру 82, Стадия 2, с использованием 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в качестве реагента сочетания. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{34}FN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=529,2$ ; найдено: 529,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,42 (с, 1H), 9,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,54 (к, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,5 Гц, 3H), 7,01 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,08 (с, 1H), 2,64 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,98 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,87 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,56 (к, J=12,5 Гц, 2H), 1,30 (к, J=12,0, 11,4 Гц, 2H) м.д.

**Пример 85.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



*Стадия 1. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-амино-5-(метилсульфонил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат*

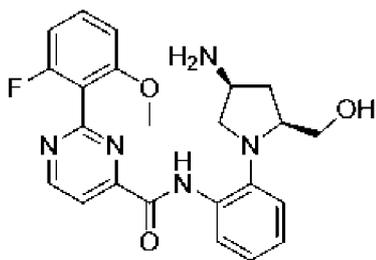


Смесь 2-фтор-4-(метилсульфонил)-1-нитробензола (100 мг, 0,456 ммоль) и *трет*-бутил ((3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (118 мг, 0,547 ммоль) в ДМСО (1521 мкл) обрабатывали основанием Хюнига (159 мкл, 0,912 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа, затем обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в смеси 1:1:1 ТГФ/вода/MeOH (3 мл) и обрабатывали железом (102 мг, 1,825 ммоль) и хлоридом аммония (146 мг, 2,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через пробку целита. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Данное неочищенное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=386,2; найдено: 386,2.

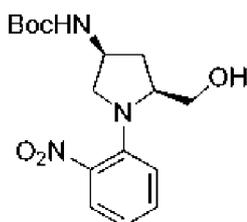
*Стадия 2. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Раствор *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-амино-5-(метилсульфонил)фенил)-5-(гидроксиметил) пирролидин-3-ил)карбамата (55 мг, 0,143 ммоль) в ДМФА (476 мкл) обрабатывали 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислотой (31,9 мг, 0,128 ммоль), НАТУ (65,1 мг, 0,171 ммоль) и основанием Хюнига (49,8 мкл, 0,285 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. К неочищенному остатку добавляли 4 Н HCl в диоксане и MeOH (2 мл, 1:1) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=516,2; найдено: 516,2.

**Пример 86. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

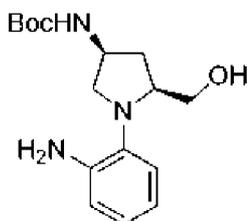


Стадия 1. *трет*-Бутил ((3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-(2-нитрофенил)пирролидин-3-ил)карбамат



Раствор 1-фтор-2-нитробензола (30 мкл, 0,283 ммоль) и *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (61,3 мг, 0,283 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) обрабатывали триэтиламино (59,3 мкл, 0,425 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{12}H_{16}N_3O_5$  ( $M+H-C_4H_8$ )<sup>+</sup>:  $m/z=282,1$ ; найдено 282,2.

Стадия 2. *трет*-Бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-аминофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



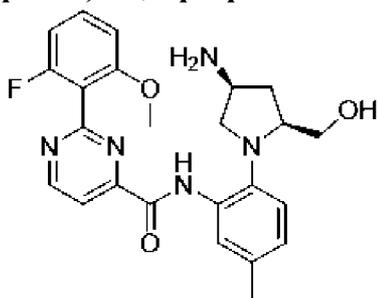
Смесь *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-(2-нитрофенил)пирролидин-3-ил)карбамата (70 мг, 0,207 ммоль), железа (57,9 мг, 1,037 ммоль) и хлорида аммония (67 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (2 мл), воде (2 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры ее фильтровали через пробку целита и разбавляли ДХМ. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{16}H_{26}N_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=308,2$ ; найдено: 308,2.

Стадия 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)тимидин-4-карбоксамид

НАТУ (74,2 мг, 0,195 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-1-(2-

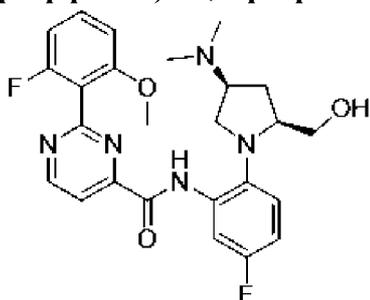
аминофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (40 мг, 0,130 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (продукт из Примера 1, Стадия 1, 32,3 мг, 0,130 ммоль) и ДИПЭА (45,5 мкл, 0,260 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в ТФК и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем его разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{25}FN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=438,2; найдено: 438,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,61-10,48 (с, 1H), 9,34-9,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,95-7,80 (уш, 2H), 7,60-7,49 (тд, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (дд, J=6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,11-7,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03-6,93 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,79-3,74 (с, 3H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,37-3,16 (м, 4H), 2,43-2,31 (м, 1H), 1,87-1,74 (дт, J=13,4, 5,1 Гц, 1H) м.д.

**Пример 87. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-метилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 6, с использованием 1-фтор-4-метил-2-нитробензола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{27}FN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=452,2; найдено: 452,2.

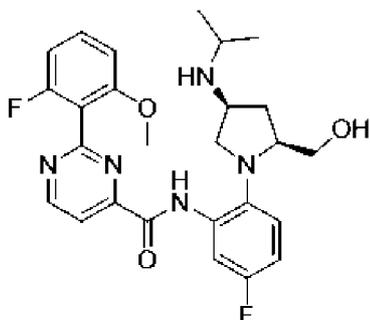
**Пример 88. N-(2-((2S,4S)-4-(диметиламино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



Триацетоксиборгидрид натрия (9 мг, 0,044 ммоль) добавляли к раствору формальдегида (1,4 мг, 0,044 ммоль), уксусной кислоты (2,51 мкл, 0,044 ммоль) и N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид (Пример 6, 10 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа растворитель

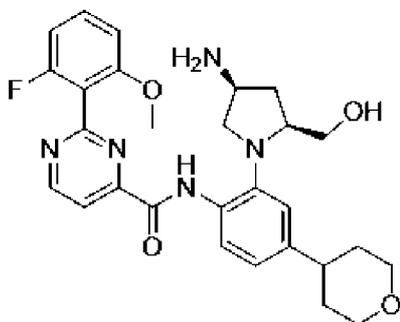
упаривали, реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_3\text{CN}$  и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=484,2$ ; найдено: 484,2.

**Пример 89.** N-(5-фтор-2-((2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(изопропиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



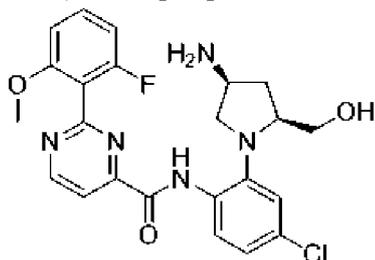
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 88, с использованием ацетона вместо формальдегида в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=498,2$ ; найдено: 498,1.

**Пример 90.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



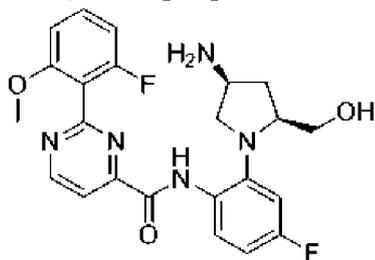
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 49, с использованием 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=522,2$ ; найдено: 522,2.

**Пример 91.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-хлорфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



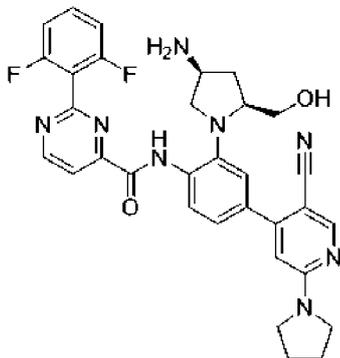
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 6, с использованием 4-хлор-2-фтор-1-нитробензола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}ClFN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=472,2; найдено: 472,3.

**Пример 92. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

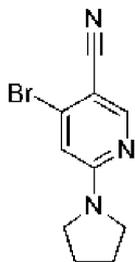


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 6, с использованием 2,4-дифтор-1-нитробензола вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; найдено: 456,3.

**Пример 93. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(5-циано-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид**



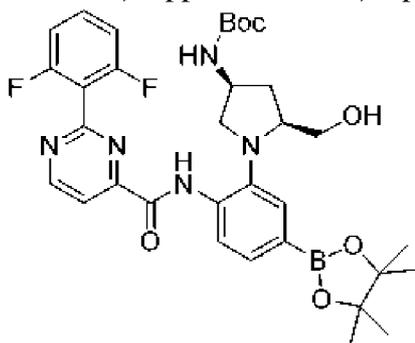
*Стадия 1. 4-Бром-6-(пирролидин-1-ил)никотинитрил*



Раствор 4-бром-6-хлорникотинитрила (200 мг, 0,920 ммоль) и пирролидина (327 мг, 4,60 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Затем растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{10}H_{11}BrN_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=252,0; найдено: 252,0.

*Стадия 2. трет-Бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-*

карбоксамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат

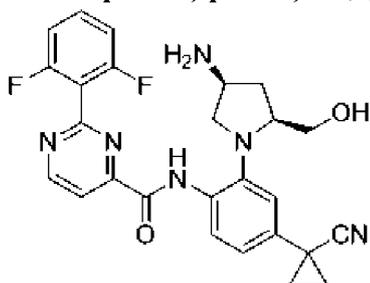


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примерах 46 и 41, с использованием (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты вместо (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{33}H_{41}BF_2N_5O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=652,3; найдено: 652,2.

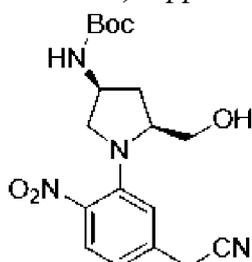
Стадия 3. N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(5-циано-2-(пирролидин-1-ил)тиридин-4-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид

Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 46, Стадия 2, с использованием 4-бром-6-(пирролидин-1-ил)никотинитрила вместо 2-бромникотинитрила и *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата вместо *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{32}H_{31}F_2N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=597,3; найдено: 597,2.

**Пример 94.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-цианопропил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид

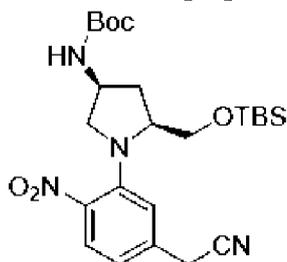


Стадия 1. *трет*-Бутил ((3S,5S)-1-(5-(цианометил)-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат



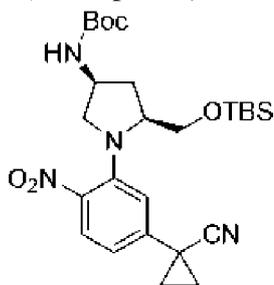
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 6, с использованием 2-(3-фтор-4-нитрофенил)ацетонитрила вместо 1,4-дифтор-2-нитробензола в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{14}H_{17}N_4O_5$  ( $M-C_4H_8+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=321,1$ ; найдено: 321,1.

*Стадия 2. трет-Бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-(цианометил)-2-нитрофенил)пирролидин-3-ил)карбамат*



*трет*-Бутилхлордиметилсилан (0,054 г, 0,359 ммоль) добавляли к раствору 1H-имидазола (0,024 г, 0,359 ммоль) и *трет*-бутил ((3S,5S)-1-(5-(цианометил)-2-нитрофенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,090 г, 0,239 ммоль) в 1 мл ДХМ. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов добавляли воду и продукт экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{20}H_{31}N_4O_5Si$  ( $M-C_4H_8+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=435,2$ ; найдено: 435,2.

*Стадия 3. трет-Бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-(1-цианоциклопропил)-2-нитрофенил)пирролидин-3-ил)карбамат*



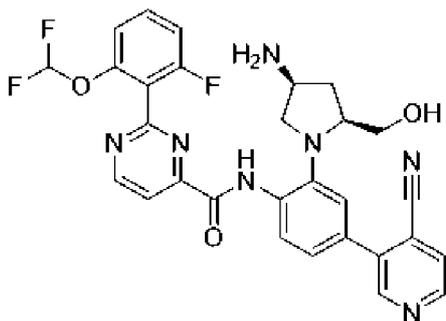
Раствор *трет*-бутил ((3S,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-(цианометил)-2-нитрофенил)пирролидин-3-ил)карбамата (0,120 г, 0,245 ммоль) в 1 мл ДМФА обрабатывали 1,2-дибромэтаном (0,046 г, 0,245 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре и затем обрабатывали гидридом натрия (0,120 г, 5,00 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{22}H_{33}N_4O_5Si$  ( $M-C_4H_8+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=461,2$ ; найдено: 461,2.

*Стадия 4. N-(2-(((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид*

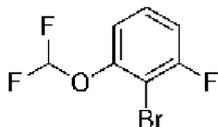
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере

1, с использованием (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты вместо (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты и *трет*-бутил ((3*S*,5*S*)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-(1-цианоциклопропил)-2-нитрофенил)пирролидин-3-ил)карбамата вместо (1*R*,4*R*)-*трет*-бутил 5-(4-фтор-2-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{26}H_{25}F_2N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=491,2; найдено: 491,1.

**Пример 95. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид**

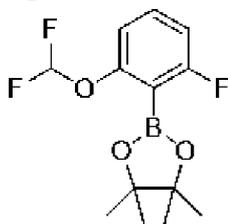


*Стадия 1. 2-Бром-1-(дифторметокси)-3-фторбензол*



Смесь 2-бром-3-фторфенола (0,865 г, 4,53 ммоль), sodium хлордифторацетата (4,14 г, 27,2 ммоль) и карбоната цезия (4,43 г, 13,59 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ с получением желаемого продукта.

*Стадия 2. 2-(2-(Дифторметокси)-6-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*



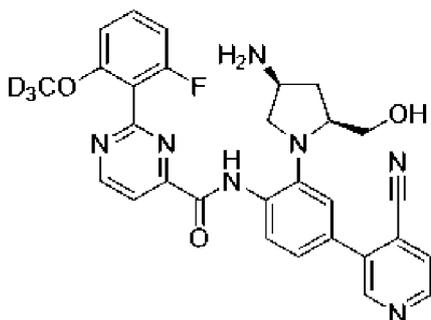
Раствор 2-бром-1-(дифторметокси)-3-фторбензола (400 мг, 1,660 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали *n*-BuLi 1,6 М (1,72 мл, 4,32 ммоль) при -78 °С. После перемешивания в течение 1 часа добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,02 мл, 4,98 ммоль) и затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 6 часов. К смеси добавляли EtOAc (50 мл) и воду (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки.

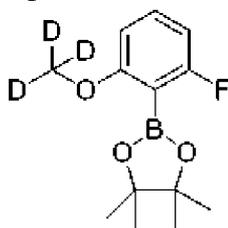
**Стадия 3.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-2-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид

Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 63, с использованием 2-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{25}F_3N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=576,2$ ; найдено: 576,3.

**Пример 96.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-2-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-*d*<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид



**Стадия 1.** 2-(2-фтор-6-(метокси-*d*<sub>3</sub>)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

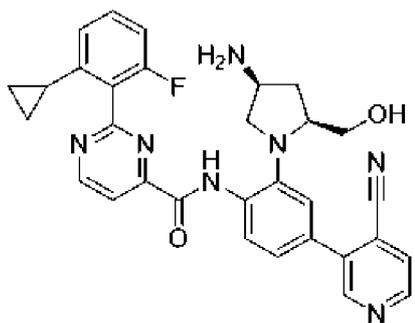


Данное соединение получали аналогично Примеру 69, исходя из 3-фторфенола вместо 3-фтор-4-метилфенола. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{13}H_{16}D_3BFO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=256,2$ ; найдено: 256,2.

**Стадия 2.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-2-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-*d*<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид

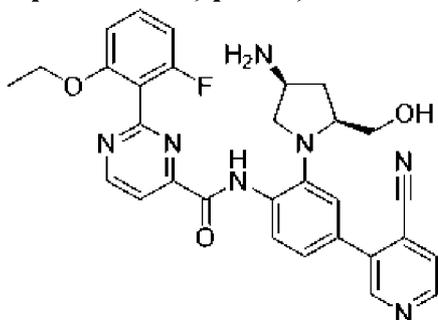
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 63, с использованием 2-(2-фтор-6-(метокси-*d*<sub>3</sub>)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{24}D_3FN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=543,2$ ; найдено: 543,3.

**Пример 97.** *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-2-пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-циклопропил-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид



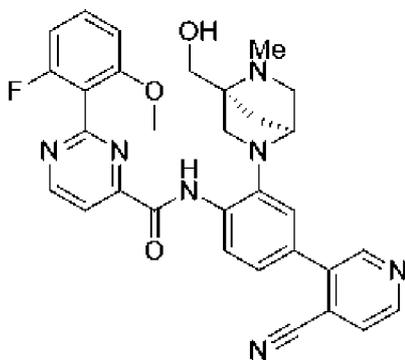
Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 63, с использованием 2-(2-циклопропил-6-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{31}H_{29}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=550,2; найдено: 550,3.

**Пример 98.** N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид

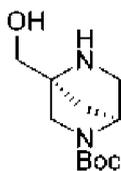


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 63, с использованием (2-этокси-6-фторфенил)бороновой кислоты вместо (2,6-дифторфенил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{30}H_{29}FN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=554,2; найдено: 554,3.

**Пример 99.** N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

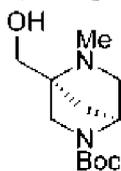


*Стадия 1. трет-Бутил (1S,4S)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат*



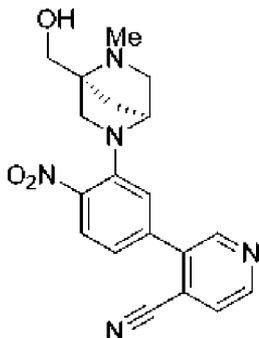
В реакционный сосуд Parr загружали *tert*-бутил (1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-(4-метоксибензил)-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (полученный изменением методики, описанной в Ivon, Y. et.al. Synthesis 2015, 47, 1123-1130) (25 мг, 0,072 ммоль), Pd/C (10% влажная подложка, тип Degussa, 7,7 мг) с последующим добавлением MeOH (7,2 мл) и реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли 3 раза газообразным азотом с последующим одним вакуумированием, а затем заполнением газообразным водородом до 25 фунт/кв. дюйм (172 кПа). Сосуд встряхивали в течение 6 часов под давлением водорода, спустя данное время раствор фильтровали через целит и растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=229,2; найдено 229,2.

Стадия 2. *tert*-Бутил (1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



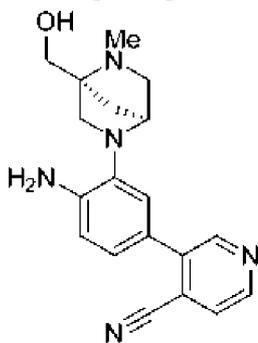
Раствор *tert*-бутил (1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (16,5 мг, 0,072 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (200 мкл) и H<sub>2</sub>O (50 мкл) обрабатывали формальдегидом (37 мас.% в H<sub>2</sub>O, 16,1 мкл, 0,217 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (31 мг, 0,145 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь затем разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=243,2; найдено 243,2.

Стадия 3. 3-(3-((1*S*,4*S*)-4-(Гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабикакло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-нитрофенил)изоникотинитрил



Смесь *трет*-бутил (1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (17 мг, 0,070 ммоль) и 4 М HCl/диоксан (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед упариванием растворителя под вакуумом. Остаток затем обрабатывали 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинонитрилом (Промежуточное соединение 1, описанное между Примерами 49 и 50, 17,1 мг, 0,070 ммоль), ДМСО (300 мкл), триэтиламино (14,7 мкл, 0,943 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=366,2; найдено 366,1.

Стадия 4. 3-(4-амино-3-((1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)изоникотинонитрил



Смесь 3-(3-((1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-нитрофенил)изоникотинонитрила (26 мг, 0,071 ммоль), железа (20,0 мг, 0,356 ммоль) и хлорида аммония (22,9 мг, 0,427 ммоль) в ТГФ (1 мл), H<sub>2</sub>O (1 мл) и метаноле (1 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры ее фильтровали через пробку целита и разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=336,2; найдено: 336,2.

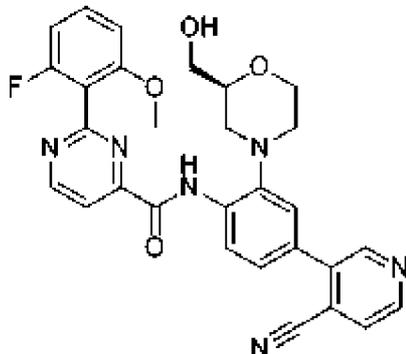
Стадия 5. *N*-(4-(4-цианотиридин-3-ил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)тиримидин-4-карбоксамид

НАТУ (20,4 мг, 0,054 ммоль) добавляли к раствору 3-(4-амино-3-((1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)изоникотинонитрила (13 мг, 0,036 ммоль), 2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (8,9 мг, 0,036 ммоль) и ДИПЭА (12,5 мкл, 0,072 ммоль) в ДМФА (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 минут, затем добавляли воду и осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Твердое вещество

растворяли в ТФК и полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 10 минут перед упариванием растворителя под вакуумом. Неочищенный остаток затем растворяли в ТГФ (1 мл), MeOH (1 мл) и водн. растворе NH<sub>4</sub>OH (1 мл), герметизировали, и раствор перемешивали при 60 °С в течение 30 минут перед упариванием растворителя под вакуумом. Полученный неочищенный продукт затем разбавляли CH<sub>3</sub>CN и очищали препаративной

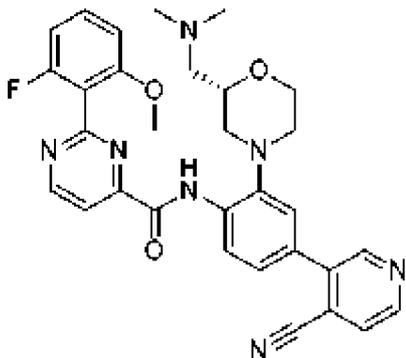
ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=566,2; найдено: 566,2.

**Пример 100. (S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

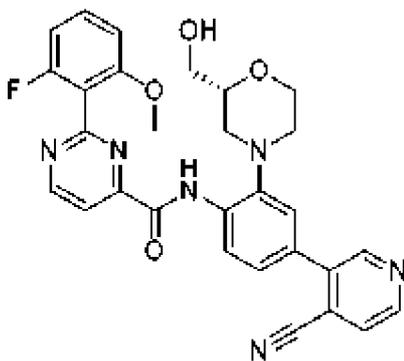


Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере 51, с использованием (S)-морфолин-2-илметанола вместо (2R,5S)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=541,2; найдено: 541,3.

**Пример 101. (S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(диметиламино)метил)морфолино)фенил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

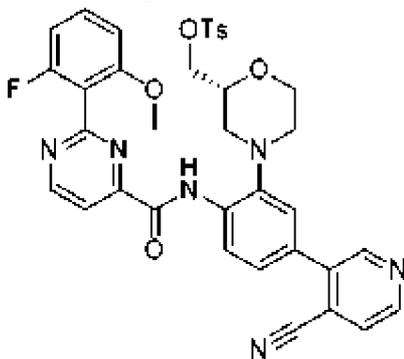


*Стадия 1. (R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*



Данное соединение получали аналогично Примеру 51, Стадии 1-3, исходя из (R)-морфолин-2-илметанола вместо (2R,5S)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{26}FN_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=541,2; найдено: 541,3.

Стадия 2. (R)-(4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)морфолин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



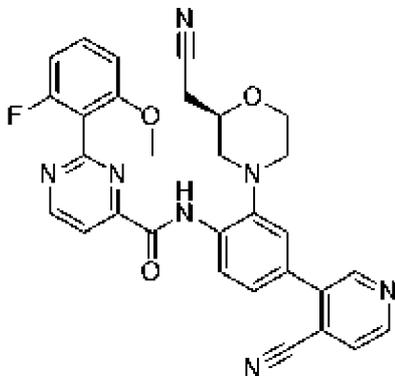
Раствор (R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид (100 мг, 0,185 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (740 мкл) обрабатывали DMAP (2,3 мг, 0,018 ммоль), триэтиламино (77 мкл, 0,555 ммоль) и TsCl (42,3 мг, 0,222 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10% водн. раствором лимонной кислоты, насыщ. водн. раствором  $NaHCO_3$ , сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{36}H_{32}FN_6O_6S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=695,2; найдено 695,3.

Стадия 3. (S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

Раствор (R)-(4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)морфолин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (20 мг, 0,029 ммоль) в EtOH (480 мкл) обрабатывали диметиламино (461 мкл, 0,921 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи. Растворитель упаривали под вакуумом и полученный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали

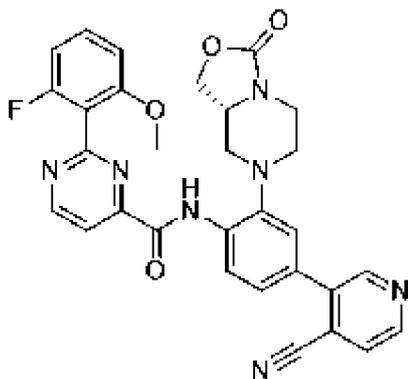
препаративной ЖХ-МС (колодка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $C_{31}H_{31}FN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=568,2; найдено 568,3.

**Пример 102.** (R)-N-(2-(2-(Цианометил)морфолино)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

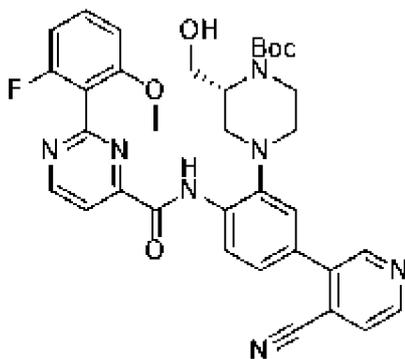


Раствор (R)-(4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)морфолин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (20 мг, 0,029 ммоль) в EtOH (480 мкл) обрабатывали цианидом калия (5,6 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 6 часов. Растворитель упаривали под вакуумом и полученный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колодка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $C_{30}H_{25}FN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=550,2; найдено 550,2.

**Пример 103.** (R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(3-оксотетрагидро-3H-оксаоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

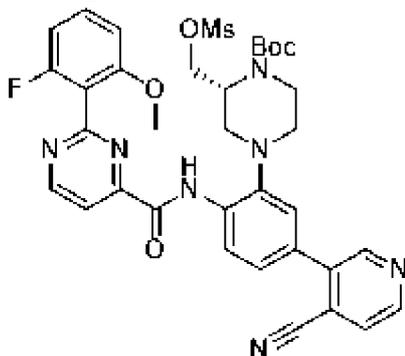


*Стадия 1. трет-Бутил (R)-4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат*



Данное соединение получали аналогично Примеру 51, Стадии 1-3, исходя из *tert*-бутил (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата вместо (2R,5S)-*tert*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{34}H_{35}FN_7O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=640,3; найдено: 640,2.

Стадия 2. *tert*-Бутил (R)-4-(5-(4-цианотиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2-((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилат

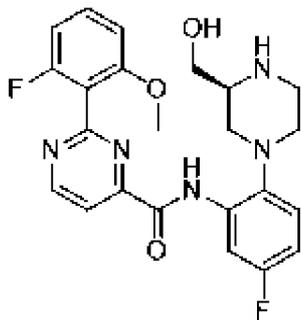


Раствор *tert*-бутил (R)-4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,047 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (470 мкл) обрабатывали триэтиламино (13,1 мкл, 0,094 ммоль) и MsCl (5,5 мкл, 0,070 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_7O_7S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=718,2; найдено 718,2.

Стадия 3. (R)-N-(4-(4-цианотиридин-3-ил)-2-(3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]триазин-7(1H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид

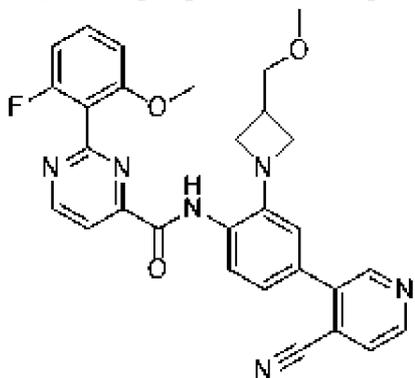
Цианид натрия (9,2 мг, 0,142 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил (R)-4-(5-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2-((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилата (34 мг, 0,047 ммоль) в ДМСО (475 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $C_{30}H_{25}FN_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=566,2; найдено 566,3.

**Пример 104. (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



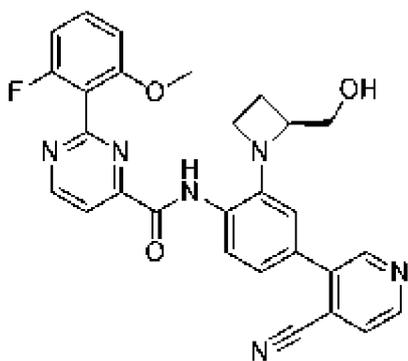
Данное соединение получали аналогично Примеру 6, исходя из *трет*-бутил (S)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил ((3S,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; найдено: 456,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03-10,69 (с, 1H), 9,48-9,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,38-8,21 (дд, J=10,8, 3,0 Гц, 1H), 8,20-8,09 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,68-7,51 (тд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,42-7,31 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 7,13-6,96 (м, 3H), 3,83-3,71 (с, 3H), 3,59-3,18 (м, 6H), 3,15-2,79 (м, 4H), 2,81-2,69 (с, 1H).

**Пример 105. N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**



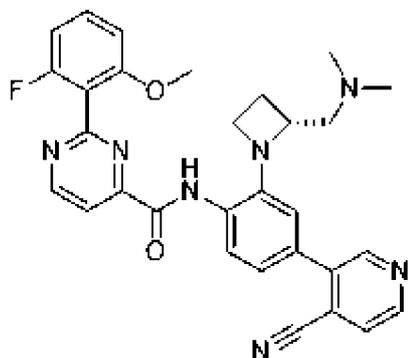
Данное соединение получали аналогично Примеру 51, исходя из 3-(метоксиметил)азетидина вместо (2R,5S)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{29}H_{26}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=525,2; найдено: 525,2.

**Пример 106. (S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

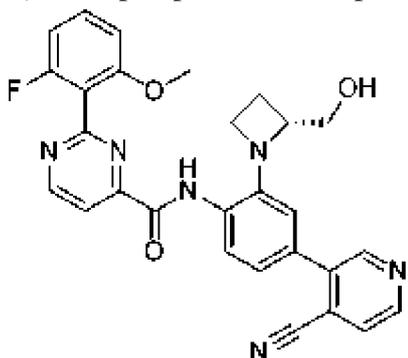


Данное соединение получали аналогично Примеру 51, исходя из (S)-азетидин-2-илметанола вместо (2R,5S)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{24}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=511,2; найдено: 511,2.

**Пример 107. (R)-N-(4-(4-циано-3-пиримидин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

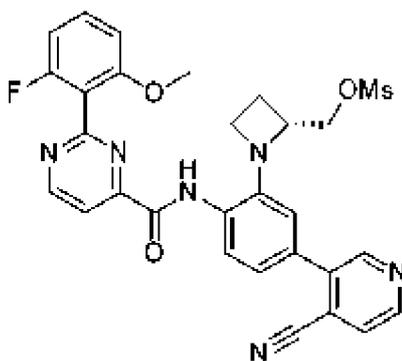


*Стадия 1. (R)-N-(4-(4-цианотиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)тиримидин-4-карбоксамид*



Данное соединение получали аналогично Примеру 51, исходя из (R)-азетидин-2-илметанола вместо (2R,5S)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{24}FN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=511,2; найдено: 511,2.

*Стадия 2. (R)-(1-(5-(4-цианотиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)тиримидин-4-карбоксамидо)фенил)азетидин-2-ил)метил метансульфонат*

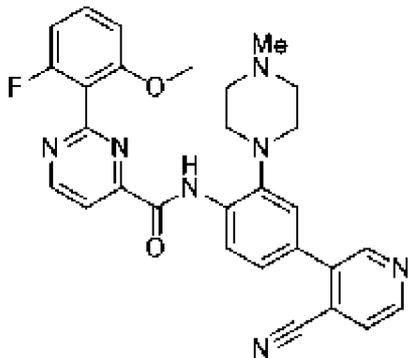


Раствор (R)-N-(4-(4-циано-3-пиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида (50 мг, 0,098 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (980 мкл) обрабатывали триэтиламино (27 мкл, 0,196 ммоль) и  $\text{MsCl}$  (11,4 мкл, 0,147 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=589,2$ ; найдено 589,3.

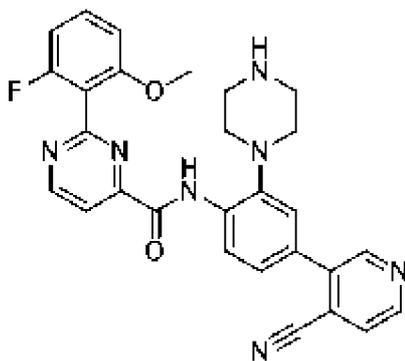
*Стадия 3. (R)-N-(4-(4-цианотиридин-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида*

Раствор (R)-(1-(5-(4-циано-3-пиридин-3-ил)-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида)фенил)азетидин-2-ил)метил метансульфоната (20 мг, 0,034 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (570 мкл) обрабатывали диметиламино (544 мкл, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель упаривали под вакуумом и полученный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=538,2$ ; найдено 538,2.

**Пример 108. N-(4-(4-циано-3-пиридин-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида**

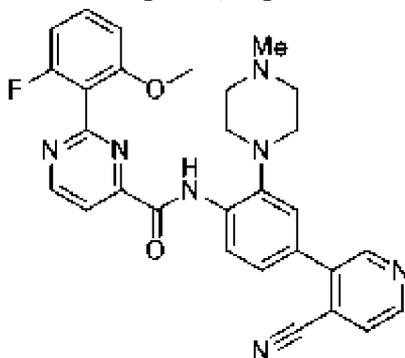


*Стадия 1. N-(4-(4-цианотиридин-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамида*



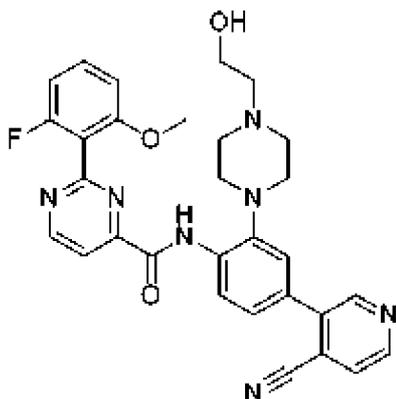
Данное соединение получали аналогично Примеру 51, исходя из *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата вместо (2*R*,5*S*)-*трет*-бутил 5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{25}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,2; найдено: 510,2.

*Стадия 2. N-(4-(4-циано-3-пиридин-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*



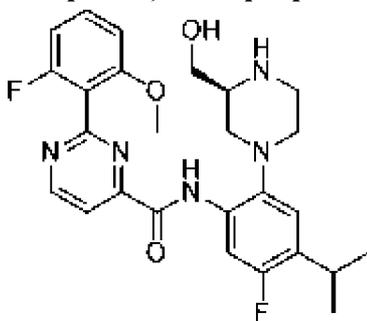
Раствор N-(4-(4-циано-3-пиридин-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид (15 мг, 0,029 ммоль) в ТГФ (980 мкл) обрабатывали формальдегидом (37 мас.% в H<sub>2</sub>O, 110 мкл, 1,47 ммоль), уксусной кислотой (8,4 мкл, 0,147 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (12,5 мг, 0,059 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем растворитель упаривали под вакуумом и полученный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $C_{29}H_{27}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=524,2; найдено 524,2.

**Пример 109. N-(4-(4-циано-3-пиридин-3-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид**

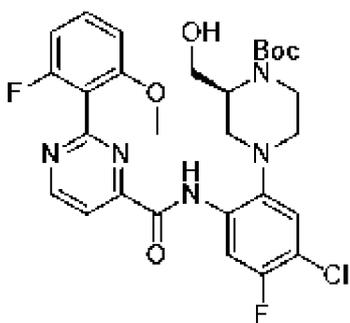


Раствор N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид (15 мг, 0,029 ммоль) в ТГФ (980 мкл) обрабатывали 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидом (34 мкл, 0,177 ммоль), уксусной кислотой (5,0 мкл, 0,088 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (12,5 мг, 0,059 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли 4 М HCl/диоксан (1 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем растворитель упаривали под вакуумом и полученный остаток разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин).  $C_{30}H_{29}FN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=554,2; найдено 554,4.

**Пример 110.** (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид



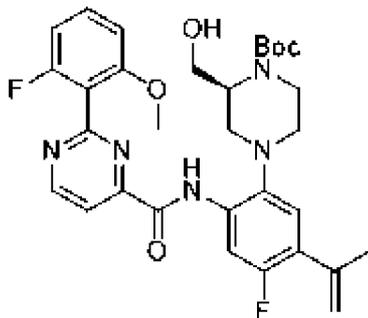
*Стадия 1.* *трет-Бутил* (S)-4-(5-хлор-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными в Примере

41, с использованием 1-хлор-2,5-дифтор-4-нитробензола вместо 3-(3-фтор-4-нитрофенил)изоникотинонитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{28}H_{31}ClF_2N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=590,2; найдено: 590,2.

*Стадия 2. трет-Бутил (S)-4-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат*



К смеси *трет*-бутил (S)-4-(5-хлор-4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,034 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (9,6 мкл, 0,051 ммоль), Xphos Pd G2 (2,7 мг, 3,4 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (14,4 мг, 0,068 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (500 мкл) и H<sub>2</sub>O (100 мкл) и реакционную колбу вакуумировали, снова заполняли азотом, затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera™ (0-100% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{31}H_{36}F_2N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=596,3; найдено: 596,3.

*Стадия 3. (S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид*

Палладий на угле (10% влажная подложка, тип Degussa, 3,6 мг) добавляли к раствору *трет*-бутил (S)-4-(4-фтор-2-(2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)-5-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,034 ммоль) в метаноле (1,1 мл). Реакционную колбу соединяли с баллоном с водородом, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали под вакуумом и добавляли ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разбавляли CH<sub>3</sub>CN и водой, и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для  $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; найдено: 498,3.

#### **Пример А. Анализ Связывания Киназы НРК1**

Готовили базовый раствор 1 мМ тестируемого соединения в ДМСО. Планшет с соединениями готовили путем 3-кратных и 11-точечных серийных разведений. 0,1 мкл соединения в ДМСО переносили из планшета с соединениями на белые 384-луночные полистироловые планшеты. Буфер для анализа содержал 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01%

Tween-20, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% БСА и 5 мМ DTT. 5 мкл 4 нМ активного НРК1 (SignalChem M23-11G), приготовленного в буфере, добавляли на данный планшет. Концентрацию фермента рассчитывали на основе предоставленной базовой концентрации, сообщаемой поставщиком. Добавляли 5 мкл 18 нМ tracer 222 (ThermoFisher PV6121) и 4 нМ антитела LanthaScreen Eu-Anti GST (ThermoFisher PV5595). Через один час инкубации при 25 °С планшеты считывали на ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Определяли значения K<sub>i</sub>.

Соединения по данному изобретению, как проиллюстрировано в Примерах, показывали значения K<sub>i</sub> в следующих диапазонах: + = K<sub>i</sub> ≤ 100 нМ; ++ = 100 нМ < K<sub>i</sub> ≤ 500 нМ; +++ = 500 нМ < K<sub>i</sub> ≤ 5000 нМ.

**Таблица 1.**

Пример	K <sub>i</sub> , нМ
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	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+

59	+
60	+
61	++
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	++
79, пик 1	+
79, пик 2	+
80	+
81	+
82, пик 1	+
82, пик 2	+
83, пик 1	+
83, пик 2	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+

90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+

#### **Пример В. Анализ HTRF p-SLP76S376**

Одно или более соединений по данному изобретению могут быть протестированы с использованием анализа HTRF p-SLP76S376, описанного следующим образом. Клетки Jurkat (культивированные в среде RPMI1640 с 10% ФБС) собирали и центрифугировали, а затем ресуспендировали в соответствующей среде при  $3 \times 10^6$  клеток/мл. Данные клетки Jurkat (35 мкл) распределяли в каждую лунку 384-луночного планшета. Тестируемые соединения разбавляли клеточной культуральной средой в 40-кратном разведении (добавление 39 мкл клеточной культуральной среды к 1 мкл соединения). Данные клетки Jurkat в луночном планшете обрабатывали тестируемыми соединениями при различных концентрациях (добавление 5 мкл разбавленного соединения к 35 мкл клеток Jurkat и начиная с 3 мкМ с разбавлением 1:3) в течение 1 часа при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>), с последующей обработкой анти-CD3 (5 мкг/мл, клон ОКТ3) в течение 30 минут. Готовили разбавление 1:25 100х блокирующего реагента (из набора p-SLP76 ser376HTRF) с 4xLysis Buffer(LB) и в каждую лунку добавляли 15 мкл буфера 4xLB с блокирующим реагентом и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 минут при осторожном

встряхивании. Клеточный лизат (16 мкл) добавляли на белый планшет Greiner, обрабатывали реагенты p-SLP76 ser376HTRF (2 мкл донора, 2 мкл акцептора) и инкубировали при 4°C в течение ночи. Гомогенную флуоресценцию с временным разрешением (HTRF) измеряли на ридере PHERAstar на следующий день. Определение IC<sub>50</sub> проводили путем аппроксимации кривой процента ингибирования от логарифма концентрации ингибитора с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

#### **Пример С. Выделение Т Клеток CD4+ или CD8+ и Измерение Цитокинов**

У здоровых доноров брали образцы крови. Т Клетки CD4+ или CD8+ выделяли путем негативного отбора с использованием наборов обогащения CD4+ или CD8+ (lifetech, USA). Чистоту изолированных Т Клеток CD4+ или CD8+ определяли проточной цитометрией и, как правило, она составляла >80%. Клетки культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% ФТС, глутамина и антибиотиков (Invitrogen Life Technologies, USA). Для измерения цитокинов клетки Jurkat или первичные Т-клетки CD4+ или CD8+ высевали при 200 тыс клеток/лунка и стимулировали в течение 24 часов гранул анти-CD3/анти-CD28 в присутствии или в отсутствии тестируемых соединений при различных концентрациях. 16 мкл супернатантов затем переносили на белый планшет обнаружения и анализировали с помощью наборов для анализа ИЛ2 или IFN $\gamma$  человека (Cisbio).

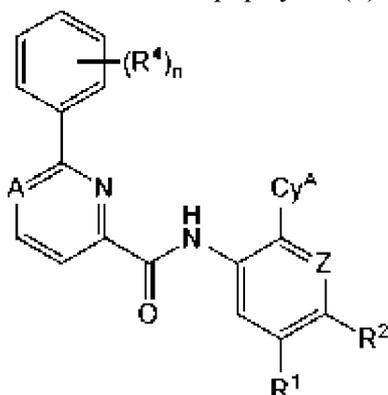
#### **Пример D. Анализ T<sub>reg</sub>**

Одно или более соединений могут быть протестированы с использованием анализа пролиферации регуляторных Т-клеток, описанного следующим образом. Первичные CD4+/CD25- Т-клетки и регуляторные CD4+/CD25+ Т-клетки выделяли от взятых у человека мононуклеарных клеток периферической крови, используя выделенный комплект от Thermo Fisher Scientific (11363D). CD4+/CD25- Т-клетки помечали CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554) в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком. Меченные CFSE Т-клетки и CD4+/CD25+ регуляторные Т-клетки ресуспендировали при концентрации  $1 \times 10^6$  клеток/мл в среде RPMI-1640. 100 мкл меченных CFSE Т-клеток смешивали с или без 50 мкл CD4+/CD25+ регуляторных Т-клеток, обрабатывали 5 мкл анти-CD3/CD28 гранул (Thermo Fisher Scientific, 11132D) и различные концентрации соединений разбавляли в 50 мкл среды RPMI-1640. Смешанные популяции клеток культивировали в течение 5 дней (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>) и пролиферацию меченных CFSE Т-клеток анализировали с помощью BD LSRFortessa X-20 с использованием канала FITC на 5-й день.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеуказанного описания. Также подразумевается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая без ограничения все патенты, патентные заявки и публикации, приведенная в данной заявке, включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Cy^A$  представляет собой  $C_{3-12}$  циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил, где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-12}$  циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или  $CR^{16}$ ;

$R^{16}$  выбран из H, D,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a16}$ ,  $SR^{a16}$ ,  $C(O)R^{b16}$ ,  $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $C(O)OR^{a16}$ ,  $OC(O)R^{b16}$ ,  $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $NR^{c16}R^{d16}$ ,  $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ ,  $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$ ,  $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $NR^{c16}S(O)R^{b16}$ ,  $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$ ,  $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ ,  $S(O)R^{b16}$ ,  $S(O)NR^{c16}R^{d16}$ ,  $S(O)_2R^{b16}$ ,  $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$  и  $BR^{h16}R^{i16}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{a15}$  и  $NR^{c15}R^{d15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NOR^a)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$  и  $BR^hR^i$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Cy^2$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный

гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>10</sup>;

Z представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из H, D, Cy<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NOR<sup>a4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> и BR<sup>h4</sup>R<sup>i4</sup>; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>13</sup>;

Cy<sup>3</sup> выбран из C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>13</sup>;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a8</sup>, SR<sup>a8</sup>, C(O)R<sup>b8</sup>, C(O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(O)OR<sup>a8</sup>, OC(O)R<sup>b8</sup>, OC(O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(O)R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(O)OR<sup>a8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=NR<sup>e8</sup>)R<sup>b8</sup>, C(=NOR<sup>a8</sup>)R<sup>b8</sup>, C(=NR<sup>e8</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=NR<sup>e8</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(O)R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, S(O)R<sup>b8</sup>, S(O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup> и BR<sup>h8</sup>R<sup>i8</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10

членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, OR<sup>a9</sup>, SR<sup>a9</sup>, C(O)R<sup>b9</sup>, C(O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(O)OR<sup>a9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(O)OR<sup>a9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(O)R<sup>b9</sup>, S(O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup> и BR<sup>h9</sup>R<sup>i9</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR<sup>a10</sup>, SR<sup>a10</sup>, C(O)R<sup>b10</sup>, C(O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, C(O)OR<sup>a10</sup>, NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(O)R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(O)OR<sup>a10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(O)R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, S(O)R<sup>b10</sup>, S(O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>A</sup> выбран из H, D, Cy<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a11</sup>, SR<sup>a11</sup>, C(O)R<sup>b11</sup>, C(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(O)OR<sup>a11</sup>, OC(O)R<sup>b11</sup>, OC(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(O)OR<sup>a11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=NR<sup>e11</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NOR<sup>a11</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NR<sup>e11</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=NR<sup>e11</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, S(O)R<sup>b11</sup>, S(O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup> и BR<sup>h11</sup>R<sup>i11</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

Cy<sup>1</sup> выбран из C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(O)R<sup>b12</sup>, C(O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(O)OR<sup>a12</sup>, OC(O)R<sup>b12</sup>, OC(O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>,



галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$ ,  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$  и  $BR^{h2}R^{i2}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ,

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ,

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  и  $BR^{h5}R^{i5}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ,

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  и  $BR^{h6}R^{i6}$ , где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно

замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a7}$ ,  $SR^{a7}$ ,  $C(O)R^{b7}$ ,  $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)R^{b7}$ ,  $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)_2R^{b7}$  и  $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^a$ ,  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

или любые  $R^c$  и  $R^d$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^b$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^e$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^h$  и  $R^i$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^h$  и  $R^i$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

или любые  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{e1}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

или любые  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{b2}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b3}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

или любые  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{e4}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$ , присоединенные к одному атому B, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

или любые  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную

группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{e5}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

или любые  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{b6}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a7}$ ,  $R^{c7}$  и  $R^{d7}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил

каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b7}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

или любые  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{b8}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{e8}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

или любые  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{b9}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a10}$ ,  $R^{c10}$  и  $R^{d10}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

или любые  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{b11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{e11}$  независимо выбран из Н, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминсульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминоссульфонила;

каждый  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$

диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

или любые  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{b12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{e12}$  независимо выбран из Н, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a13}$ ,  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

или любые  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{b13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10

членного гетероарила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>h13</sup> и R<sup>i13</sup> независимо выбран из ОН и C<sub>1-6</sub> алкокси;

или любые R<sup>h13</sup> и R<sup>i13</sup>, присоединенные к одному атому В, представляют собой C<sub>2-3</sub> диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub> алкила;

каждый R<sup>a14</sup>, R<sup>c14</sup> и R<sup>d14</sup> независимо выбран из Н, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>b14</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>a15</sup>, R<sup>c15</sup> и R<sup>d15</sup> независимо выбран из Н, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>a16</sup>, R<sup>c16</sup> и R<sup>d16</sup> независимо выбран из Н, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>b16</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>g</sup>;

каждый R<sup>h16</sup> и R<sup>i16</sup> независимо выбран из ОН и C<sub>1-6</sub> алкокси;

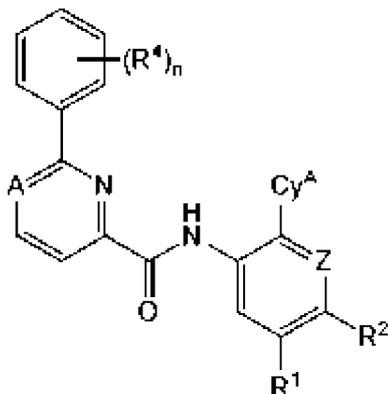
или любые R<sup>h16</sup> и R<sup>i16</sup>, присоединенные к одному атому В, представляют собой C<sub>2-3</sub> диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub> алкила; и

каждый R<sup>g</sup> независимо выбран из ОН, NO<sub>2</sub>, CN, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкилена, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>1-3</sub> алкокси-C<sub>1-3</sub> алкила, C<sub>1-3</sub> алкокси-C<sub>1-3</sub> алкокси, HO-C<sub>1-3</sub> алкокси, HO-C<sub>1-3</sub> алкила, циано-C<sub>1-3</sub> алкила, H<sub>2</sub>N-C<sub>1-3</sub> алкила, амина, C<sub>1-6</sub> алкиламина, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)амино, тио, C<sub>1-6</sub> алкилтио, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонил, карбамоил, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоил, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)карбамоил, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонил, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил, C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламино, C<sub>1-6</sub> алкилсульфониламино, аминосульфониламино, C<sub>1-6</sub> алкиламиносульфониламино, ди(C<sub>1-6</sub>

алкил)аминосульфонил, аминосульфонамино, C<sub>1-6</sub> алкиламиносульфонамино, ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминосульфонамино, аминокарбониламино, C<sub>1-6</sub> алкиламинокарбониламино и ди(C<sub>1-6</sub> алкил)аминокарбониламино; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение формулы (I):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Cy^A$  представляет собой 4-12 членный гетероциклоалкил, где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или  $CR^{16}$ ;

$R^{16}$  выбран из H, D, C<sub>1-6</sub> алкила, галогена, CN и  $OR^{16}$ ;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN, C<sub>1-6</sub> алкила и  $OR^{15}$ ; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ , C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, галогена и CN; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Cy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

Z представляет собой N или  $CR^3$ ;

$R^3$  выбран из H, D,  $Cy^3$ , галогена и CN;

$Cy^3$  представляет собой 6-10 членный гетероарил; где указанный 6-10 членный гетероарил каждый имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3, или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a8}$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $OR^{a11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$  и  $NR^{c11}R^{d11}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Cy^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена, D, CN,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a2}$ ;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-10}$  циклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

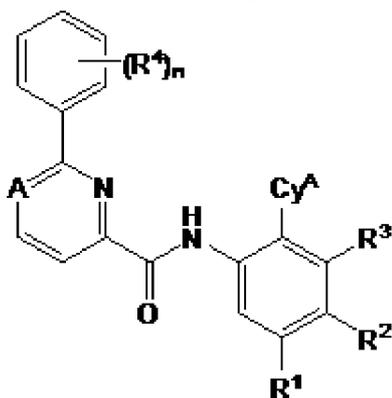
где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^{a16}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, амино,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила; и

n равно 0, 1, 2, или 3.

## 3. Соединение Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Cy^A$  представляет собой  $C_{3-12}$  циклоалкил или 4-12 членный гетероциклоалкил, где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-12}$  циклоалкил и 4-12 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

A представляет собой N или CF;

$R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{a15}$  и  $NR^{c15}R^{d15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из H, D,  $Cy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NOR^a)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $S(O)_2NR^cR^d$  и  $BR^hR^i$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Cy^2$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$R^3$  выбран из H, D,  $Cy^3$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  и  $BR^{h4}R^{i4}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

$Cy^3$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a8}$ ,  $SR^{a8}$ ,  $C(O)R^{b8}$ ,  $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(O)OR^{a8}$ ,  $OC(O)R^{b8}$ ,  $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ ,  $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $C(=NR^{e8})R^{b8}$ ,  $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ ,  $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ ,  $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)R^{b8}$ ,  $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $S(O)_2R^{b8}$ ,  $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$  и  $BR^{h8}R^{i8}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a9}$ ,  $SR^{a9}$ ,  $C(O)R^{b9}$ ,  $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(O)OR^{a9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ ,  $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(O)R^{b9}$ ,  $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(O)_2R^{b9}$ ,  $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$  и  $BR^{h9}R^{i9}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a10}$ ,  $SR^{a10}$ ,  $C(O)R^{b10}$ ,  $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ ,  $C(O)OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}R^{d10}$ ,  $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ ,  $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ ,  $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ ,  $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ,  $S(O)R^{b10}$ ,  $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ ,  $S(O)_2R^{b10}$  и  $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, фенил, 5-6 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^A$  выбран из H, D,  $Cu^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a11}$ ,  $SR^{a11}$ ,  $C(O)R^{b11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(O)OR^{a11}$ ,  $OC(O)R^{b11}$ ,  $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $C(=NR^{e11})R^{b11}$ ,  $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ ,  $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ ,  $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ ,  $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)R^{b11}$ ,  $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ ,  $S(O)_2R^{b11}$ ,  $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$  и  $BR^{h11}R^{i11}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Cu^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a12}$ ,  $SR^{a12}$ ,  $C(O)R^{b12}$ ,  $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(O)OR^{a12}$ ,  $OC(O)R^{b12}$ ,  $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ ,  $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(=NR^{e12})R^{b12}$ ,  $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ ,  $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(O)R^{b12}$ ,  $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(O)_2R^{b12}$ ,  $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$  и  $BR^{h12}R^{i12}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$

галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, OR<sup>a13</sup>, SR<sup>a13</sup>, C(O)R<sup>b13</sup>, C(O)NR<sup>c13</sup>R<sup>d13</sup>, C(O)OR<sup>a13</sup>, NR<sup>c13</sup>R<sup>d13</sup>, NR<sup>c13</sup>C(O)R<sup>b13</sup>, NR<sup>c13</sup>C(O)OR<sup>a13</sup>, NR<sup>c13</sup>S(O)R<sup>b13</sup>, NR<sup>c13</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b13</sup>, NR<sup>c13</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c13</sup>R<sup>d13</sup>, S(O)R<sup>b13</sup>, S(O)NR<sup>c13</sup>R<sup>d13</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b13</sup> S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c13</sup>R<sup>d13</sup> и BR<sup>h13</sup>R<sup>i13</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>9</sup>;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN, OR<sup>a14</sup>, SR<sup>a14</sup>, C(O)R<sup>b14</sup>, C(O)NR<sup>c14</sup>R<sup>d14</sup>, C(O)OR<sup>a14</sup>, NR<sup>c14</sup>R<sup>d14</sup>, NR<sup>c14</sup>C(O)R<sup>b14</sup>, NR<sup>c14</sup>C(O)OR<sup>a14</sup>, NR<sup>c14</sup>S(O)R<sup>b14</sup>, NR<sup>c14</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b14</sup>, NR<sup>c14</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c14</sup>R<sup>d14</sup>, S(O)R<sup>b14</sup>, S(O)NR<sup>c14</sup>R<sup>d14</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b14</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c14</sup>R<sup>d14</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>8</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NOR<sup>a1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> и BR<sup>h1</sup>R<sup>i1</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R<sup>11</sup>;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10 членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилена, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилена, 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилена, галогена, D, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> и BR<sup>h2</sup>R<sup>i2</sup>; где указанные C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10 членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилен, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилен и 5-10 членный гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилен каждый являются необязательно

замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  и  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NOR^{a5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  и  $BR^{h5}R^{i5}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10 членного гетероарила,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилена,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилена, 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилена, галогена, D, CN,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  и  $BR^{h6}R^{i6}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен, 4-10 членный гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилен и 5-10 членный гетероарил- $C_{1-3}$  алкилен каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a7}$ ,  $SR^{a7}$ ,  $C(O)R^{b7}$ ,  $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ ,  $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)R^{b7}$ ,  $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(O)_2R^{b7}$  и  $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5-10 членный гетероарил и 4-7 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^a$ ,  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

или любые  $R^c$  и  $R^d$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^b$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

каждый  $R^e$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^h$  и  $R^i$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^h$  и  $R^i$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

или любые  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{b1}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо

выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{e1}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h1}$  и  $R^{i1}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

или любые  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{b2}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{12}$ ;

каждый  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h2}$  и  $R^{i2}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b3}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$

арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

или любые  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^{e4}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h4}$  и  $R^{i4}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

или любые  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{14}$ ;

каждый  $R^{e5}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$

алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h5}$  и  $R^{i5}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

или любые  $R^{c6}$  и  $R^{d6}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{b6}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{15}$ ;

каждый  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$  независимо выбран из ОН и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h6}$  и  $R^{i6}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a7}$ ,  $R^{c7}$  и  $R^{d7}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b7}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из Н,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил

каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

или любые  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{b8}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^{e8}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h8}$  и  $R^{i8}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

или любые  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{b9}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ ;

каждый  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h9}$  и  $R^{i9}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-

членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a10}$ ,  $R^{c10}$  и  $R^{d10}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{b10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

или любые  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{b11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{e11}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h11}$  и  $R^{i11}$ , присоединенные к одному атому B, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

или любые  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{b12}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^8$ ;

каждый  $R^{e12}$  независимо выбран из H, CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила, карбамоила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоила, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоила, аминосульфонила,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонила и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфонила;

каждый  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h12}$  и  $R^{i12}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a13}$ ,  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

или любые  $R^{c13}$  и  $R^{d13}$ , присоединенные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{b13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила и 5-10 членного гетероарила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^9$ ;

каждый  $R^{h13}$  и  $R^{i13}$  независимо выбран из OH и  $C_{1-6}$  алкокси;

или любые  $R^{h13}$  и  $R^{i13}$ , присоединенные к одному атому В, представляют собой  $C_{2-3}$  диалкокси, и вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$  алкила;

каждый  $R^{a14}$ ,  $R^{c14}$  и  $R^{d14}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

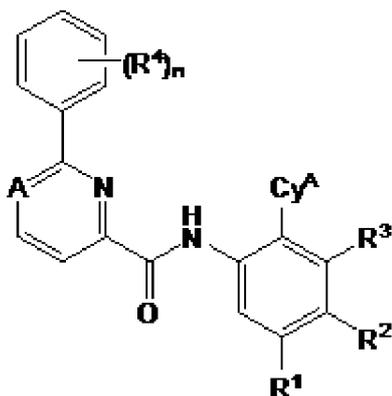
каждый  $R^{b14}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила и  $C_{1-6}$  галогеналкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH,  $NO_2$ , CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{3-6}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкилена,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкокси, HO- $C_{1-3}$  алкокси, HO- $C_{1-3}$  алкила, циано- $C_{1-3}$  алкила,  $H_2N$ - $C_{1-3}$  алкила, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди( $C_{1-6}$  алкил)амино, тио,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфинил,  $C_{1-6}$  алкилсульфонил, карбамоил,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоил, ди( $C_{1-6}$  алкил)карбамоил, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонил,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил,  $C_{1-6}$  алкилкарбониламино,  $C_{1-6}$  алкилсульфониламино, аминосульфониламино,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфониламино, ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфониламино, аминосульфониламино,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфониламино, ди( $C_{1-6}$  алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино,  $C_{1-6}$  алкиламинокарбониламино и ди( $C_{1-6}$  алкил)аминокрбониламино; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

4. Соединение Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Cy^A$  представляет собой 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где

указанный 4-12 членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ ;

$A$  представляет собой  $N$ ;

$R^1$  выбран из  $H$ ,  $D$ , галогена,  $CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила и  $OR^{a15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

$R^2$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Sy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена и  $CN$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$Sy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из:  $N$ ,  $O$  и  $S$ ; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ ;

$R^3$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Sy^3$ , галогена и  $CN$ ;

$Sy^3$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из:  $N$ ,  $O$  и  $S$ ; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 5-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ ;

каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена,  $D$ ,  $CN$  и  $OR^{a8}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена,  $D$ ,  $CN$ ,  $OR^{a9}$  и  $NR^{c9}R^{d9}$ ;

$R^A$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Sy^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена,  $CN$ ,  $OR^{a11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$  и  $NR^{c11}R^{d11}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

$Sy^1$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из:  $N$ ,  $O$  и  $S$ ; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $D$ ,  $CN$ ,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, D, CN,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a2}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-10}$  циклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  и  $R^{d9}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ ;

каждый  $R^g$  независимо выбран из OH, CN, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, амина,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила; и

n равно 0, 1, 2, или 3.

5. Соединение по любому из пп. 1 и 3, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^A$  представляет собой 4-12 членный гетероциклоалкил; где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил имеет, по меньшей мере, один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 4-12 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 4-12 членный гетероциклоалкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ .

6. Соединение по любому из пп. 1 и 3, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^A$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил, где указанный  $C_{3-10}$  циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^A$ .

7. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из  $Su^1$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $OR^{a11}$ ,  $C(O)NR^{c11}R^{d11}$  и  $NR^{c11}R^{d11}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

8. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый  $R^A$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из метила и этила; где указанные метил и этил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из OH,  $NH_2$ , аминометила, гидроксиметила, метоксиметила, пиридинила, этила, гидроксиэтила и пропилкарбамоила.

11. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^A$  независимо представляет собой  $Su^1$ .

12. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила и 5-10 членного гетероарила, где каждый 5-10 членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов независимо выбраны из N, O и S; где указанные N и S являются необязательно окисленными; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные  $C_{3-10}$  циклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

13. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^1$  выбран из  $C_{3-10}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^1$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; и где указанный 5-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^1$  представляет собой пиридинил.

16. Соединение по любому из пп. 1-7 и 11, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^1$  представляет собой циклопропил.

17. Соединение по любому из пп. 1-9 и 11-14, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена, D, CN,  $OR^{a12}$  и  $NR^{c12}R^{d12}$ .

18. Соединение по любому из пп. 1-9 и 11-14, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^7$  независимо выбран из CN,  $OR^{a12}$ ,  $NR^{c12}R^{d12}$  и D.

19. Соединение по любому из пп. 1-9 и 11-14, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^7$  независимо выбран из D, CN, OH,  $NH_2$  и метокси.

20. Соединение по любому из пп. 1-9, 11-14, 17 и 18, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{a12}$  представляет собой H.

21. Соединение по любому из пп. 1-9, 11-14, 17 и 18, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{c12}$  и  $R^{d12}$  каждый представляет собой H.

22. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^A$  выбран из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 3-аминопирролидин-1-ила; 2-(аминометил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ила; 2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила; 2-метилпиперазин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(гидроксиметил)морфолино; 5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; (2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 5-(пропилкарбамоил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)-метилпиперазин-1-ила; 6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила; 4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ила; 3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 4-амино-2-метилпиперидин-1-ила; пиперидин-4-ила; 4-(диметиламино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)-4-(изопропиламино)пирролидин-1-ила; 4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 2-(гидроксиметил)морфолино; 2-(2-((диметиламино)метил)морфолино); 2-(цианометил)морфолино; 3-оксотетрагидро-3H-оксазол[3,4-a]пиазин-7(1H)-ила; 3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(метоксиметил)азетидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)азетидин-1-ила; 2-((диметиламино)метил)азетидин-1-ила; 4-метилпиперазин-1-ила; и 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила.

23. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^A$  выбран из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; 3-аминопирролидин-1-ила; 2-(аминометил)пирролидин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 2-(метоксиметил)пирролидин-1-ила; 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ила; 4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ила; 2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ила; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила; 2-метилпиперазин-1-ила; 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ила; 3-(гидроксиметил)морфолино; 5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; (2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила; и 5-(пропилкарбамоил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила.

24. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^A$  представляет собой 4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил.

25. Соединение по любому из пп. 1 и 3, где  $Su^A$  выбран из циклопентила и циклогексила, где указанные циклопентил и циклогексил являются необязательно замещенными  $NH_2$ .

26. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из H, D, галогена, CN,  $C_{1-6}$  алкила и  $OR^{a15}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ .

27. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из H, D, F, CN, метила, гидроксиметила и метокси.

28. Соединение по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой H.

29. Соединение по любому из пп. 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой F.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  выбран из H, D,  $Sy^2$ ,  $C_{1-6}$  алкила, галогена, CN и  $S(O)_2R^b$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

31. Соединение по любому из пп. 1-30, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  выбран из изопропила, F, Cl, Br и  $S(O)_2CH_3$ .

32. Соединение по любому из пп. 1-30, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $Sy^2$ .

33. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Sy^2$  выбран из 4-10 членного гетероциклоалкила и 5-10 членного гетероарила; где указанный 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из: N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила и 4-10 членного гетероциклоалкила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанные 4-10 членный гетероциклоалкил и 5-10 членный гетероарил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

34. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Sy^2$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{10}$ .

35. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-34, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{10}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, галогена, CN, OH,  $OR^{a1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$  и  $NR^{c1}R^{d1}$ ; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и 4-10 членный гетероциклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ .

36. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-34, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{10}$  независимо выбран из OH, F, CN, метила, гидроксиметила, метилкарбамоила, метокси, морфолино и циклобутиламино.

37. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-35, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила; где указанные  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-10}$  циклоалкил каждый являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{11}$ .

38. Соединение по любому из пп. 1-30, 32-35 и 37, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{11}$  представляет собой  $OR^{a2}$ .

39. Соединение по любому из пп. 1-30, 32-35, 37 и 38, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{11}$  представляет собой  $OH$ .

40. Соединение по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^2$  выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила; 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила; 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила; 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила; 2-метилпиридин-3-ила; 4-метоксипиридин-3-ила; 4-цианопиридин-3-ила; 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ила; морфолино; азетидин-1-ила; 2-(метоксиметил)азетидин-1-ила; 3-цианопиридин-4-ила; 3-метоксипиридин-4-ила; 2-циано-6-фторфенила; 3-цианопиридин-2-ила; 4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ила; тетрагидро-2H-пиран-4-ила; 5-циано-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила; и 1-цианоциклопропила.

41. Соединение по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^2$  выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила; 6-(гидроксиметил)пиридин-3-ила; 6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ила; 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила; 2-метилпиридин-3-ила; 4-метоксипиридин-3-ила; 4-цианопиридин-3-ила; 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ила; морфолино; и азетидин-1-ила.

42. Соединение по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^2$  выбран из 3-цианопиридин-4-ила; 4-цианопиридин-3-ила; и 3-цианопиридин-2-ила.

43. Соединение по любому из пп. 1 и 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой  $CR^3$ .

44. Соединение по любому из пп. 1 и 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой  $N$ .

45. Соединение по любому из пп. 1-43, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $Su^3$ , галогена и  $CN$ .

46. Соединение по любому из пп. 1-43, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из  $H$ ,  $D$ ,  $F$ ,  $Br$  и  $CN$ .

47. Соединение по любому из пп. 1-43, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $H$ .

48. Соединение по любому из пп. 1-43, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $Su^3$ .

49. Соединение по любому из пп. 1-43, 45 и 48, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^3$  представляет собой 5-10 членный гетероарил; где указанный 5-10 членный гетероарил каждый имеет по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатомов, независимо выбранных из:  $N$ ,  $O$  и  $S$ ; где образующий кольцо атом углерода 5-10 членного гетероарила является необязательно замещенным оксогруппой с образованием карбонильной группы; и где указанный 5-10 членный гетероарил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^{13}$ .

50. Соединение по любому из пп. 1-43, 45, 48 и 49, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

51. Соединение по любому из пп. 1-43, 45 и 49, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой метил.

52. Соединение по любому из пп. 1-43 и 45, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^3$  выбран из пиридин-3-ила и 1-метил-1H-пиразол-4-ила.

53. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, галогена, D, CN и  $OR^{a8}$ ; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^5$ .

54. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN и  $OR^{a8}$ .

55. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из галогена и  $OR^{a8}$ .

56. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из галогена.

57. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из F и Cl.

58. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из F и метокси.

59. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  независимо выбран из F и метила.

60. Соединение по любому из пп. 1-52, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^4$  представляет собой F.

61. Соединение по любому из пп. 1-55, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогена, D, CN,  $OR^{a9}$  и  $NR^{c9}R^{d9}$ .

62. Соединение по любому из пп. 1-55, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^5$  независимо выбран из D и F.

63. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-38, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$  независимо представляет собой H.

64. Соединение по любому из пп. 1-53, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  и  $R^{d8}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила.

65. Соединение по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{a11}$ ,  $R^{c11}$  и  $R^{d11}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила; где указанный  $C_{1-6}$  алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

66. Соединение по любому из пп. 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{a15}$ ,  $R^{c15}$  и  $R^{d15}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила; где указанный  $C_{1-6}$

алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из  $R^g$ .

67. Соединение по любому из пп. 1-66, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^g$  представляет собой ОН.

68. Соединение по любому из пп. 1-67, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равно 2.

69. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-68, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой N.

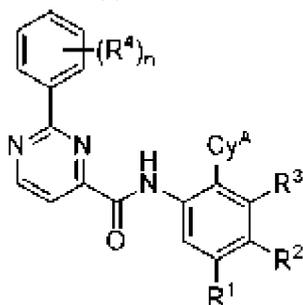
70. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 5-68, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой  $CR^{16}$ .

71. Соединение по любому из пп. 1, 2, 5-68 и 70, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{16}$  представляет собой H, CN или  $OR^{16}$ .

72. Соединение по любому из пп. 1, 2, 5-68, 70 и 71, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{16}$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила.

73. Соединение по любому из пп. 1, 2, 5-68 и 70-72, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{16}$  представляет собой метил.

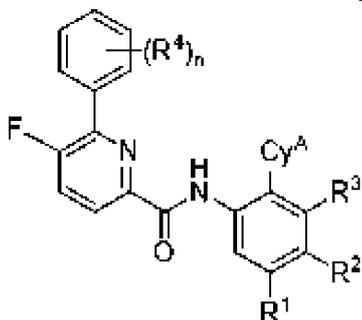
74. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу IA:



IA,

или его фармацевтически приемлемая соль.

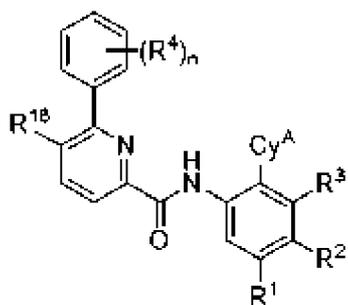
75. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 3, имеющее Формулу IB:



IB,

или его фармацевтически приемлемая соль.

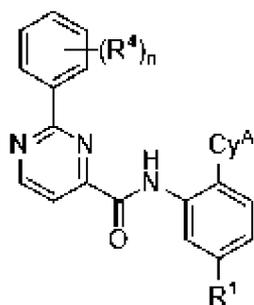
76. Соединение по любому из пп. 1 и 2, имеющее Формулу IC:



IC,

или его фармацевтически приемлемая соль.

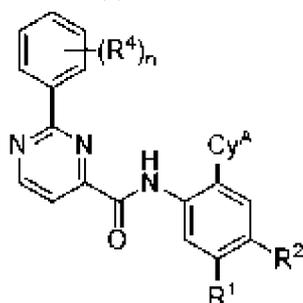
77. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу IIА:



IIА,

или его фармацевтически приемлемая соль.

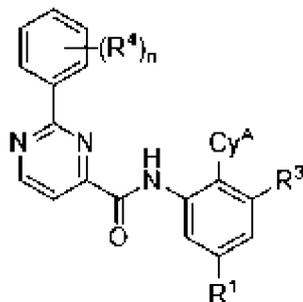
78. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу IIВ:



IIВ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

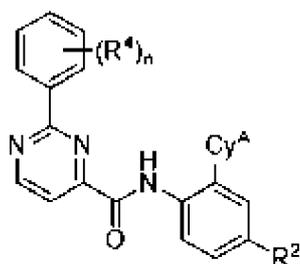
79. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу IIС:



IIС,

или его фармацевтически приемлемая соль.

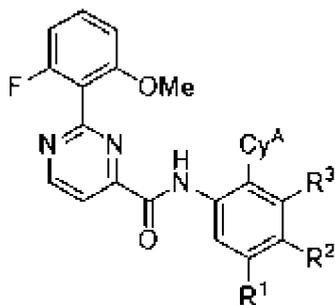
80. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу IIД:



II D,

или его фармацевтически приемлемая соль.

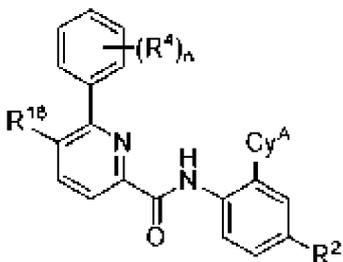
81. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу III:



III,

или его фармацевтически приемлемая соль.

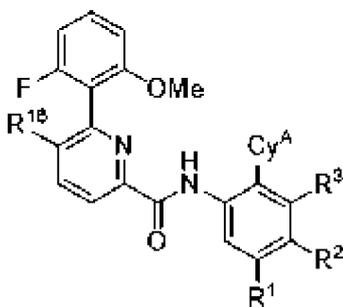
82. Соединение по любому из пп. 1 и 2, имеющее Формулу IV:



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль.

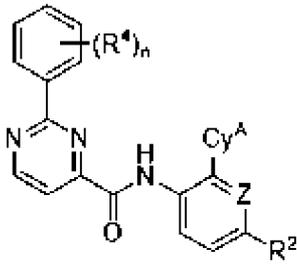
83. Соединение по любому из пп. 1 и 2, имеющее Формулу V:



V,

или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Соединение по любому из пп. 1 и 2, имеющее Формулу VI:



VI,

или его фармацевтически приемлемая соль.

85. Соединение по п. 1 выбранное из группы, включающей:

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(2-(2-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-((2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-фтор-2-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-цианофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-3-(пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-

- 4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-бром-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-метоксипиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-морфолинофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(4-(азетидин-1-ил)-2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-4-(морфолинометил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-((циклобутиламино)метил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(2-((1R,4R)-5-этил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 N-(5-фтор-2-((1R,4R)-5-(2-гидроксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;  
 (1R,4R)-5-(4-фтор-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)-N-пропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;  
 N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-метоксифенил)-2-(2-фтор-6-

метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(гидроксиметил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид; и

N-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-цианофенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

86. Соединение по п. 1 выбранное из группы, включающей:

N-(4-(азетидин-1-ил)-2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(3-цианопиридин-4-ил)-3-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-цианопиридин-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-метоксипиридин-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(3-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2'-циано-6'-фторбифенил-4-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(3-цианопиридин-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пирозол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(3-цианопиридин-4-ил)-2-((2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((2S,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(6-(гидроксиметил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(1-гидроксициклопропил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)-4-(4-

цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил-d2)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-1-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-5-циано-6-(2-фтор-6-метоксифенил)пиколинамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-6-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метоксипиколинамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид; и

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-(1,3,5-триметил-1H-пирозол-4-ил)пиридин-3-ил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

87. Соединение по п. 1 выбранное из группы, включающей:

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d3)-3-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метокси-4-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-метилфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-

ил)фенил)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3-циано-2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(3,6-дифтор-2-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2,3-дифтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил-5-d)пиримидин-4-карбоксамид;

2-(2-фтор-6-метоксифенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-(*цис*)4-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил) пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-(*транс*)4-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-(3-аминоциклогексил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-(3-аминоциклопентил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((*транс*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((*транс*)-4-аминоциклогексил)-4-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((*цис*)-4-аминоциклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-метилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-(Диметиламино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-фтор-2-((2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(изопропиламино)пирролидин-1-

ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-хлорфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-фторфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(5-циано-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-(2,6-дифторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(дифторметокси)-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-(метокси-d<sub>3</sub>)фенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-циклопропил-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-((2S,4S)-4-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-((1S,4S)-4-(гидроксиметил)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)морфолино)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(2-(2-(цианометил)морфолино)-4-(4-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(3-оксотетрагидро-3Н-оксазол[3,4-а]пиазин-7(1Н)-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

(R)-N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(2-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-(4-цианопиридин-3-ил)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид; и

(S)-N-(5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-4-изопропилфенил)-2-(2-фтор-6-метоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

88. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-87, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

89. Способ ингибирования активности НРК1, включающий приведение в контакт соединения по любому из пп. 1-87, или его фармацевтически приемлемой соли, с НРК1.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт включает введение указанного соединения пациенту.

91. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия НРК1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-87, или его фармацевтически приемлемой соли.

92. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-87, или его фармацевтически приемлемой соли.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что указанный рак выбран из рака молочной железы, колоректального рака, рака легких, рака яичника и рака поджелудочной железы.

По доверенности