



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3464272 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>C07D 401/14 (2006.01)</i>	<i>A61P 35/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/506 (2006.01)</i>	<i>A61P 37/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 471/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/537 (2006.01)</i>	<i>C07D 401/04 (2006.01)</i>	<i>C07D 471/20 (2006.01)</i>
<i>A61P 9/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 401/12 (2006.01)</i>	<i>C07D 491/107 (2006.01)</i>
<i>A61P 19/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 405/14 (2006.01)</i>	<i>C07D 519/00 (2006.01)</i>

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.08
(86)	European Application Nr.	17809742.4
(86)	European Filing Date	2017.06.07
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2016.06.07, WO, PCT/CN16/085122
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Jacobio Pharmaceuticals Co., Ltd., Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina
(72)	Inventor	MA, Cunbo, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina GAO, Panliang, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina CHU, Jie, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina WU, Xiping, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina WEN, Chunwei, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina KANG, Di, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina BAI, Jinlong, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina PEI, Xiaoyan, Unit 2, Building 5, BYBP No.88 Kechuang Street 6th Business Development Area Daxing, Beijing 101111, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES USEFUL AS SHP2 INHIBITORS
------	-------	--

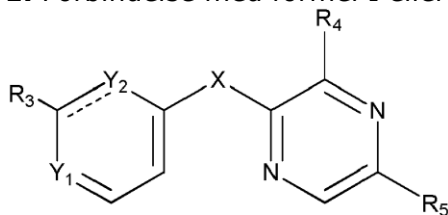
(56) References

Cited: WO-A1-2015/107493
WO-A1-2015/107494
WO-A1-2016/203406
WO-A1-2016/203405
WO-A1-2015/107495

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

[EP3464272]

1

Patentkrav**1.** Forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt:

I

5 X er S;

Y₁ er N eller CR₁;Y₂ er N eller CR₂;

10 R₁ kombineres med R₃, eller R₂ kombineres med R₃, for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbocyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene eventuelt er uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, -NR₈R₉, -N₃, -NO₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy eller C(O)R₈;

15 når R₁ kombineres med R₃ for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbocyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, er R₂ -H, halogen, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl;

20 når R₂ kombineres med R₃ for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbocyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, er R₁ -H, halogen, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl;

25 R₄ er halogen, -CN, -OH, -NR₈R₉, -N₃, -NO₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, en C₅₋₁₈heterosyklisk ring eller en C₅₋₁₈karbocyklisk ring; hvori hvert av ringsystemene eventuelt er uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, -NO₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy, -NR₈R₉ eller -CH₂NR₈R₉;

R₅ er -H, halogen, -CN, -OH, -NR₈R₉, -N₃, -NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylalkyl, C₆₋₁₀heteroaryl, en C₅₋₁₈heterosyklisk ring eller en C₅₋₁₈karbocyklisk

[EP3464272]

2

ring; og hver av disse er eventuelt uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -NH₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy, (CH₂)_kNR₈R₉, (CH₂)_kNHC(O)OR₆ eller C(O)R₈; og k er 0, 1 eller 2;

5 hver R₈ og R₉ er uavhengig -H, halogen, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₂₋₆alkenyl, NH(C₁₋₆alkyl), N(C₁₋₆alkyl)₂, en C₅₋₁₀heterosyklisk ring eller en C₅₋₁₀karbosyklisk ring; og hver av disse kan eventuelt være uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, -C₁₋₆alkylen-NH₂, -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkylen-N(C₁₋₆alkyl)₂, -NHBoc, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -NH-C₁₋₆alkoksy, -N(C₁₋₆alkoksy)₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy; og hver heterosykliske ring inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S;

10 hvori alkyl er mettede monovalente hydrokarbonradikaler med rette, forgrenede eller sykliske enheter, alkoksy er en rett, forgrenet kjede eller en syklisk alkylgruppe, og heterosyklisk er et usubstituert og substituert mono- eller polysyklisk ikke-aromatisk ringsystem inneholdende ett eller flere heteroatomer.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

20 når R₂ kombineres med R₃ for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbosyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, er R₁ H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl;

25 når R₁ kombineres med R₃ for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbosyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, er R₂ -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl;

30 R₄ er -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NR₈R₉, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy, en C₅₋₁₈heterosyklisk ring eller en C₅₋₁₀karbosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene eventuelt er substituert med -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NO₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy, -NH₂, -NH-C₁₋₆alkyl, -NH-C₁₋₆alkoksy, -C₁₋₆alkylen-NH₂ eller -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₆alkyl-,

[EP3464272]

R_5 er -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NR₈R₉, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy, C₆₋₉aryl, C₆₋₉arylalkyl, C₆₋₉heteroaryl, en C₆₋₁₇heterosyklisk ring eller en C₆₋₁₇karbosyklisk ring, hvori hver av disse eventuelt er uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -NH₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy, (CH₂)_kNR₈R₉, (CH₂)_kNHC(O)OR₆ eller C(O)R₈; og k er 0, 1 eller 2; hvori C₆₋₉-heteroarylet inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S, og C₆₋₉heteroarylet er 6-leddet heteroaryl, 7-leddet heteroaryl, 8-leddet heteroaryl eller 9-leddet heteroaryl; den C₆₋₁₇heterosykliske ringen inneholder 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 heteroatomer valgt fra N, O, eller S, og den C₆₋₁₇heterosykliske ringen er en 6-leddet heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring, en 8-leddet heterosyklisk ring, en 9-leddet heterosyklisk ring, en 10-leddet heterosyklisk ring, en 11-leddet heterosyklisk ring, en 12-leddet heterosyklisk ring, en 13-leddet heterosyklisk ring, en 14-leddet heterosyklisk ring, en 15-leddet heterosyklisk ring, en 16-leddet heterosyklisk ring eller en 17-leddet heterosyklisk ring;

hver R₈ og R₉ uavhengig er -H, halogen, CN, -OH, -NO₂, -C₁₋₆alkylen-NH₂, -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkylen-N(C₁₋₆alkyl)₂, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -NH-C₁₋₆alkoksy, -N(C₁₋₆alkoksy)₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₂₋₆alkenyl, en C₅₋₁₀heterosyklisk ring eller en C₅₋₁₀karbosyklisk ring; hver av disse kan eventuelt være substituert med halogen, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, -C₁₋₆alkylen-NH₂, -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkylen-N(C₁₋₆alkyl)₂, -NHBoc, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -NH-C₁₋₆alkoksy, -N(C₁₋₆alkoksy)₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy; og hver heterosykliske ring inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori

når R₂ kombineres med R₃ for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbosyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, er R₁ -H, -F, -Cl, -NH₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, propoksy eller isopropoksy; og hvert metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, propoksy eller isopropoksy er eventuelt uavhengig substituert med halogen, OH eller NH₂;

når R₁ kombineres med R₃ for å danne et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbosyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, er R₂ -H, -F, -Cl, -NH₂,

[EP3464272]

4

metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, propoksy eller isopropoksy; og hvert metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, propoksy eller isopropoksy er eventuelt uavhengig substituert med halogen, OH eller NH₂;

5 R₄ er -F, -Cl, -CN, -OH, -NH₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy, en 5-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N eller O, en 6-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N eller O, en 5-leddet karbosyklisk ring eller en 6-leddet karbosyklisk ring; hvori hvert av ringsystemene eventuelt er substituert med -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, karbonyl =O, okso, substituert eller
10 usubstituert C₁₋₃alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy, -NH₂, -NH-C₁₋₃alkyl, -NH-C₁₋₃alkoksy, -C₁₋₃alkylen-NH₂ eller -C₁₋₃alkylen-NH-C₁₋₃alkyl;

R₅ er -F, -Cl, -Br, -NR₈R₉, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, 6-leddet aryl, 7-leddet aryl, 8-leddet aryl, 9-leddet aryl, 6-leddet arylalkyl, 7-leddet arylalkyl, 8-leddet arylalkyl, 9-leddet arylalkyl, 6-
15 leddet heteroaryl, 7-leddet heteroaryl, 8-leddet heteroaryl, 9-leddet heteroaryl, en 6-leddet heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring, en 8-leddet heterosyklisk ring, en 9-leddet heterosyklisk ring, en 10-leddet heterosyklisk ring, en 11-leddet heterosyklisk ring, en 12-leddet heterosyklisk ring, en 13-leddet heterosyklisk ring, en 14-leddet heterosyklisk ring, en 15-leddet heterosyklisk ring, en 16-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet karbosyklisk ring, en 7-leddet karbosyklisk ring, en 8-leddet karbosyklisk ring, en 9-leddet karbosyklisk ring, en 10-leddet karbosyklisk ring, en 11-leddet karbosyklisk ring, en 12-leddet karbosyklisk ring, en 13-leddet karbosyklisk ring, en 14-leddet karbosyklisk ring, en 15-leddet karbosyklisk ring eller en 16-leddet karbosyklisk ring; og hvert heteroaryl inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, og hver heterosykliske ring inneholder 1, 2, 3, eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S; hvori hver av disse eventuelt er uavhengig substituert med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy, (CH₂)_kNR₈R₉, (CH₂)_kNHC(O)OR₈ eller
20 substituert eller usubstituert C(O)R₈; og k er 0, 1 eller 2; og/eller
25 hver R₈ og R₉ uavhengig er -H, -F, -Cl, -CN, -OH, -NO₂, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -C₁₋₃alkylen-NH-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkylen-N(C₁₋₃alkyl)₂, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₃alkyl, -N(C₁₋₃alkyl)₂, -NH-C₁₋₃alkoksy, -N(C₁₋₃alkoksy)₂, C₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkoksy, C₂₋₃alkenyl, en
30

[EP3464272]

5

5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring, en 8-leddet heterosyklisk ring, en 9-leddet heterosyklisk ring, en 10-leddet heterosyklisk ring, en 5-leddet karbosyklisk ring, en 6-leddet karbosyklisk ring, en 7-leddet karbosyklisk ring, en 8-leddet karbosyklisk ring, en 9-leddet karbosyklisk ring, en 10-leddet karbosyklisk ring; og hver av disse kan eventuelt være uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, -NH₂, -N₃, -NO₂, -C₁₋₆alkylen-NH₂, -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkylen-N(C₁₋₆alkyl)₂, -NHBoc, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₆alkyl, -N(C₁₋₆alkyl)₂, -NH-C₁₋₆alkoksy, -N(C₁₋₆alkoksy)₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy; og hver heterosykliske ring inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 hvori R₁ kombineres med R₃, eller R₂ kombineres med R₃, for å danne et 5-leddet heteroaryl, et 6-leddet heteroaryl, et 7-leddet heteroaryl, et 8-leddet heteroaryl, en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring eller en 8-leddet heterosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S og er eventuelt substituert med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy eller C(O)R₈.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori R₁ kombineres med R₃ for å danne et 5-leddet heteroaryl, et 6-leddet heteroaryl, en 5-leddet heterosyklisk ring eller en 6-leddet heterosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt fra N eller O, og eventuelt er substituert med -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, CHF₂, CH₂F, CF₃ eller C(O)R₈; og hvert metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, CHF₂, CH₂F eller C(O)R₈ er eventuelt uavhengig substituert med -F, -Cl, -Br eller -I

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R₂ kombineres med R₃ for å danne et 5-leddet heteroaryl, et 6-leddet heteroaryl, et 7-leddet heteroaryl, et 8-leddet heteroaryl, en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet

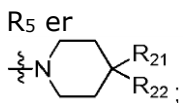
[EP3464272]

6

heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring eller en 8-leddet heterosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S og eventuelt er substituert med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy eller C(O)R₈; og C₁₋₃alkylet er uavhengig metyl, etyl, propyl, isopropyl eller syklopropyl; C₁₋₃alkoksyet er uavhengig metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy eller syklopropyloksy.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori R₄ er -Cl, -NH₂, metyl eller piperidinyll, hvori piperidinylet eventuelt er substituert med metyl, -NH₂ eller -CH₂NH₂.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori:



hver R₂₁ og R₂₂ uavhengig er halogen, C₁₋₃alkyl, -NH₂, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -C₁₋₂alkylen-NH-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₂alkylen-N(C₁₋₃alkyl)₂, -NHBoc eller -CH₂NHBoc, eller R₂₁ og R₂₂ sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet danner et 5-10-leddet heteroaryl, en 5-10-leddet karbosyklisk ring eller en 5-10-leddet heterosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene eventuelt er substituert med halogen, -CN, -OH, karbonyl =O, okso, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -C₁₋₂alkylen-NH-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₂alkylen-N(C₁₋₃alkyl)₂, -NHBoc, -CH₂NHBoc, -NH₂, C₁₋₃alkoksy eller C₁₋₃alkyl.

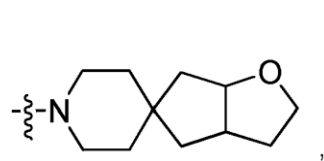
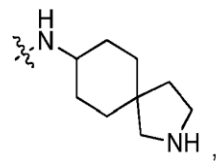
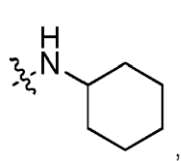
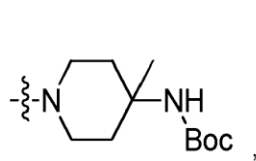
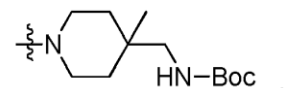
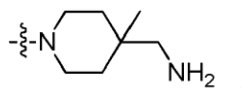
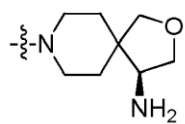
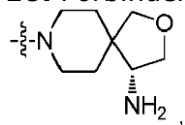
9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori R₂₁ og R₂₂ sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet danner et 5-leddet heteroaryl, et 6-leddet heteroaryl, et 7-leddet heteroaryl, et 8-leddet heteroaryl, et 9-leddet heteroaryl, et 10-leddet heteroaryl, en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring, en 8-leddet heterosyklisk ring, en 9-leddet heterosyklisk ring eller en 10-leddet heterosyklisk ring; hvori hvert av ringsystemene inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S og eventuelt er uavhengig substituert med halogen, -CN, -OH, karbonyl =O, okso, -NH₂, C₁₋₃alkoksy eller C₁₋₃alkyl.

[EP3464272]

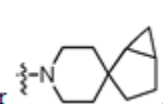
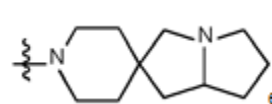
7

alkyl; og C₁₋₃alkoksyet uafhængig er metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy eller syklopropyloksy; C₁₋₃alkylet er uafhængig metyl, etyl, propyl, isopropyl eller syklopropyl.

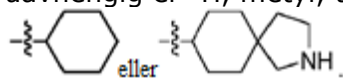
5 **10.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori R₅ er -NH₂,



10



15 **11.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori R₈ og R₉ uafhængig er -H, metyl, tert-butyl, -CH=CH₂, N(CH₃)₂,



12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori X er S;

20 Y₁ er N, og Y₂ er CR₂;

Y₂ er N, og Y₁ er CR₁; og/eller

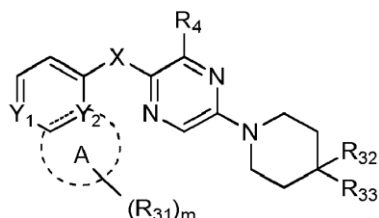
R₄ er -NH₂.

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori forbindelsen har formelen II:

25

[EP3464272]

8



II

hvor

X er S;

Y₁ er N eller CR₂₅;5 Y₂ er C;R₂₅ er H, halogen, C₁₋₃alkyl eller en C₁₋₃alkoksy-,

ring



10 er 5-8-leddet heteroaryl inneholdende 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S, en 5-8-leddet karbocyklisk ring eller en 5-8-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S;

R₃₁ er -H, halogen, -OH, -NH₂, -(C=O)C₁₋₃alkyl, -CN, -NO₂, karbonyl =O, okso, karboksyl, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -NH-C₁₋₃alkyl, -N(C₁₋₃alkyl)₂, -NH-C₁₋₃alkoksy, -N(C₁₋₃alkoksy)₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy;

m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

R₄ er -H, halogen, -NH₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl;

20 hver R₃₂ og R₃₃ uavhengig er -H, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -C₁₋₂alkylen-NH-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₂alkylen-N(C₁₋₃alkyl)₂, -NHBoc, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₃alkyl, -N(C₁₋₃alkyl)₂, -NH-C₁₋₃alkoksy, -N(C₁₋₃alkoksy)₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy-,

25 eller R₃₂ og R₃₃ sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet danner et 5-8-leddet heteroaryl inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, eller en 5-8-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, hvor hvert av ringsystemene eventuelt er substituert med halogen, -CN, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, -CH₂NH₂, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -C₁₋

[EP3464272]

9

$_{2\text{alkylen-NH-C}_{1-3}\text{alkyl}}$, $_{-C_{1-2}\text{alkylen-N(C}_{1-3}\text{alkyl})_2}$, $_{-\text{NHBoc}}$, $_{-\text{CH}_2\text{NHBoc}}$, $_{-\text{NH-C}_{1-3}\text{alkyl}}$, $_{-\text{N(C}_{1-3}\text{alkyl})_2}$, $_{-\text{NH-C}_{1-3}\text{alkoksy}}$, $_{-\text{N(C}_{1-3}\text{alkoksy})_2}$, substituert eller usubstituert $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ eller substituert eller usubstituert $\text{C}_{1-3}\text{alkoksy}$.

5 **14.** Forbindelsen ifølge krav 13, hvori

ring



er 5-leddet heteroaryl, 6-leddet heteroaryl, 7-leddet heteroaryl, en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring, en 7-leddet heterosyklisk ring,
10 en 5-leddet karbosyklisk ring, en 6-leddet karbosyklisk ring, en 7-leddet karbosyklisk ring eller en 8-leddet karbosyklisk ring; og hvert ringsystem inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S;

R_{31} er $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, karbonyl $=\text{O}$, okso, $-(\text{CO})\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $_{-\text{C}_{1-3}\text{alkylen-NH}_2}$, $_{-\text{NH-C}_{1-3}\text{alkyl}}$, $_{-\text{N(C}_{1-3}\text{alkyl})_2}$, substituert eller usubstituert $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$
15 eller substituert eller usubstituert $\text{C}_{1-3}\text{alkoksy}$ -,

R_{32} og R_{33} sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet for å danne en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring eller en 7-leddet heterosyklisk ring; hvori hvert av ringsystemene inneholdende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra O eller N og er eventuelt substituert med
20 halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, karbonyl $=\text{O}$, okso, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ eller $\text{C}_{1-3}\text{alkoksy}$; og/eller

hver R_{32} og R_{33} uavhengig er $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHBoc}$ eller metyl.

15. Forbindelsen ifølge krav 13 eller 14, hvori

25

ring



er 5-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N eller O, en 6-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1 eller 2 heteroatomer valgt fra N eller O eller en 5-leddet karbosyklisk ring;

30 R_{31} er $-\text{F}$, $-\text{COCH}_3$, karbonyl $=\text{O}$, okso, $-\text{CH}_3$ eller $-\text{CF}_3$; og/eller

R_{32} og R_{33} sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet for å danne en 5-leddet heterosyklisk ring; og den heterosykliske ringen inneholder 1

[EP3464272]

10

heteroatom valgt fra O eller N og er eventuelt substituert med -F, -Cl, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, metyl eller metoksy.

16. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 13-15, hvori

5

Y₁ er N;

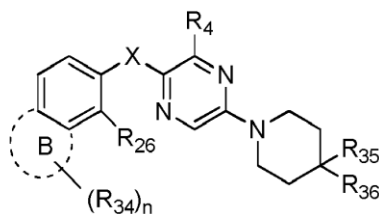
Y₂ er C;

R₂₅ er -H eller -Cl; og/eller

R₄ er -NH₂.

10

17. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori forbindelsen har formelen III:



III

hvori

X er S;

15

R₂₆ er -H, halogen, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy-,

ring



er 5-8-leddet heteroaryl eller en 5-8-leddet heterosyklisk ring; og hvert ringsystem uavhengig inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt fra N, O eller S;

20

R₃₄ er -H, halogen, -OH, -NR₃₅R₃₆, -CN, -NO₂, karbonyl =O, okso, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy-,

n er 0, 1, 2 eller 3;

25

R₄ er halogen, -NH₂, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl;

[EP3464272]

11

hver R_{35} og R_{36} uavhengig er -H, halogen, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -CH₂NH₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy-,

5 eller R_{35} og R_{36} sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet for å danne 5-8-leddet heteroaryl eller en 5-8-leddet heterosyklisk ring, hvori hvert av ringsystemene uavhengig inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S og eventuelt er substituert med halogen, -CN, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, -CH₂NH₂, -C₁₋₃alkylen-NH₂, -C₁₋₂alkylen-NH-C₁₋₃alkyl, -C₁₋₂alkylen-N(C₁₋₃alkyl)₂, -NHBoc, -CH₂NHBoc, -NH-C₁₋₃alkyl, -N(C₁₋₃alkyl)₂, -NHC₁₋₃alkoksy, -N(C₁₋₃alkoksy)₂, substituert eller usubstituert C₁₋₃alkyl eller substituert eller usubstituert C₁₋₃alkoksy.

18. Forbindelsen ifølge krav 17, hvori

ring



15 er 5-leddet heteroaryl, 6-leddet heteroaryl, 7-leddet heteroaryl, en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring eller en 7-leddet heterosyklisk ring; og hvert av ringsystemene uavhengig inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, og/eller

20 R_{35} og R_{36} sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet for å danne en 5-leddet heterosyklisk ring, en 6-leddet heterosyklisk ring eller en 7-leddet heterosyklisk ring; hvori hvert av ringsystemene er uavhengig inneholder 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra O eller N og er eventuelt substituert med halogen, -CN, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, -NO₂, C₁₋₃alkyl eller C₁₋₃alkoksy.

25 **19.** Forbindelsen ifølge krav 17 eller 18, hvori

ring



30 er en 5-leddet heterosyklisk ring eller en 6-leddet heterosyklisk ring; og hvert av ringsystemene uavhengig inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt fra N eller O; og/eller

[EP3464272]

12

R₃₅ og R₃₆ sammen med karbonatomet til hvilket de begge er festet for å danne en 5-leddet heterosyklisk ring; hvori ringsystemet inneholder 1 heteroatom uavhengig valgt fra O eller N, og eventuelt er substituert med -F, -Cl, -OH, -NH₂, karbonyl =O, okso, metyl eller metoksy.

5

20. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 17-19, hvori

R₂₆ er -H eller -Cl;

R₄ er -NH₂; og/eller

R₃₄ er -F, -COCH₃, =O, -CH₃ eller -CF₃.

10

21. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori hvert substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl uavhengig er C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkyl substituert med halogen, -OH, -CN, NH₂, -NO₂, karbonyl =O, okso, -C₁₋₆alkylen-NH₂, -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₆alkyl eller -C₁₋₆alkylen-N(C₁₋₆alkyl)₂; hvert substituert eller usubstituert C₁₋₆alkoksy uavhengig er C₁₋₆alkoksy eller C₁₋₆alkoksy substituert med halogen, -OH, -CN, NH₂, -NO₂, karbonyl =O, okso, -C₁₋₆alkylen-NH₂, -C₁₋₆alkylen-NH-C₁₋₃alkyl eller -C₁₋₆alkylen-N (C₁₋₆alkyl)₂.

15

22. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21, hvori

20

hvert C₁₋₆alkyl uavhengig er metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, syklopentyl, n-heksyl eller sykloheksyl;

hvert C₁₋₃alkoksy uavhengig er metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy eller syklopropyloksy;

25

hvert C₂₋₃alkenyl uavhengig er -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ eller -CH=CH-CH₃;

hvert C₂₋₃alkylnyl uavhengig er -C≡CH, -CH₂-C≡CH eller -C≡C-CH₃; og/eller

hvert halogen uavhengig er -F, -Cl, -Br eller -I.

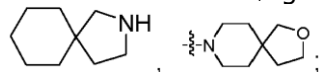
23. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22, hvori hver heterosykliske ringgruppe og hver karbosykliske ringgruppe inkluderer en enkeltring, spiralring, en broring, en kondensert ring og alle ulike kombinasjoner av spiralring, broring og/eller kondensert ring.

30

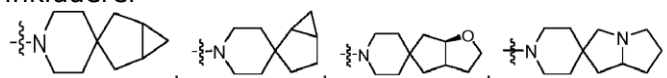
[EP3464272]

13

24. Forbindelsen ifølge krav 23, spiralringen inkluderer



og de ulike kombinasjonene av spiralring, broring og/eller kondensert ring inkluderer



5

25. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

(S)-1-(4-((3-amino-5-(4-amino-2-oksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)pyrazin-2-yl)tio)-3,3-difluorindolin-1-yl)etanon.