

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 390**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2018** **PCT/US2018/056311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019** **WO19079469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2018** **E 18797408 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3697789**

54 Título: **Derivados de imidazol condensados sustituidos por grupos hidroxí terciarios como inhibidores de PI3K-gamma**

30 Prioridad:

18.10.2017 US 201762574057 P

21.12.2017 US 201762608897 P

05.09.2018 US 201862727316 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.03.2022

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)

1801 Augustine Cut-Off

Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

DOUTY, BRENT;
BUESKING, ANDREW W.;
BURNS, DAVID M.;
COMBS, ANDREW P.;
FALAHATPISHEH, NIKOO;
JALLURI, RAVI KUMAR;
LEVY, DANIEL;
POLAM, PADMAJA;
SHAO, LIXIN;
SHEPARD, STACEY;
SHVARTSBART, ARTEM;
SPARKS, RICHARD B. y
YUE, EDDY W.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 902 390 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol condensados sustituidos por grupos hidroxilo terciarios como inhibidores de PI3K-gamma

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención proporciona compuestos de alcohol terciario que modulan la actividad de fosfoinositido 3-quinasas-gamma (PI3K γ) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3K γ incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

ANTECEDENTES

[0002] Las fosfoinositidos 3-quinasas (PI3K) pertenecen a una gran familia de lípidos señalizadores quinastas que fosforilan fosfoinositidos en la posición D3 del anillo de inositol (Cantley, Science, 2002, 296 (5573): 1655-7). Las PI3K se dividen en tres clases (clase I, II y III) según su estructura, regulación y especificidad de sustrato. PI3K de clase I, que incluyen PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ , son una familia de lípidos y proteína quinastas de especificidad dual que catalizan la fosforilación de fosfatidilinosito-4,5-bisfosfato (PIP₂) dando lugar a fosfatidilinosito-3,4,5-trisfosfato (PIP₃). PIP₃ funciona como un segundo mensajero que controla una serie de procesos celulares, incluidos el crecimiento, la supervivencia, la adhesión y la migración. Las cuatro isoformas de PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos por una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora estrechamente asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. PI3K α , PI3K β y PI3K δ se asocian con una subunidad reguladora conocida como p85 y son activadas por factores de crecimiento y citocinas a través de un mecanismo dependiente de tirosina quinasa (Jiménez, et al., J Biol Chem., 2002, 277 (44): 41556-62) mientras que PI3K γ se asocia con dos subunidades reguladoras (p101 y p84) y su activación es impulsada por la activación de receptores acoplados a proteína G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160 (1): 89-99). PI3K α y PI3K β se expresan de forma ubicua. Por el contrario, PI3K γ y PI3K δ se expresan predominantemente en leucocitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30 (4): 194-204).

[0003] La expresión de PI3K γ está restringida principalmente al sistema hematopoyético, aunque también puede detectarse a un nivel inferior en el endotelio, el corazón y el cerebro. La desactivación de PI3K γ o la desactivación de quinasa muerta en ratones son normales y fértiles y no presentan ningún fenotipo adverso evidente. El análisis a nivel celular indica que se requiere PI3K γ para la producción de PtdIN (3,4,5) P3 inducida por ligando de GPCR, quimiotaxis y estallido respiratorio en neutrófilos. Los macrófagos y las células dendríticas de PI3K γ exhiben una migración reducida hacia diversos quimioatrayentes. Las células T deficientes en PI3K γ muestran una producción alterada de citocinas en respuesta a la estimulación anti-CD3 o Con A. El funcionamiento de PI3K γ corriente abajo del receptor de adenosina A3A es crítico para la desgranulación sostenida de los mastocitos inducida por la reticulación de FC ϵ RI con IgE. PI3K γ también es esencial para la supervivencia de eosinófilos (Ruckle et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006, 5, 903-918).

[0004] Dado su patrón de expresión único y funciones celulares, el papel potencial de PI3K γ en varios modelos de enfermedades autoinmunes e inflamatorias se han investigado con herramientas genéticas y farmacológicas. En modelos de asma y alergia, los ratones PI3K γ ^{-/-} o los ratones tratados con el inhibidor de PI3K γ mostraron una capacidad defectuosa para generar reacciones de hipersensibilidad por contacto y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. En estos modelos, se demostró que PI3K γ es importante para el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos en las vías respiratorias y la desgranulación de los mastocitos (véase, por ejemplo, Laffargue et al., Immunity, 2002, 16, 441-451; Prete et al., The EMBO Journal, 2004, 23, 3505-3515; Pinho y col., L. Leukocyte Biology, 2005, 77, 800-810; Thomas y col., Eur. J. Immunol. 2005, 35, 1283-1291; Doukas y col., J. Pharmacol. Exp Ther. 2009, 328, 758 - 765).

[0005] En dos modelos de pancreatitis aguda diferentes, la ablación genética de PI3K gamma redujo significativamente la extensión de la lesión de la célula acinar/necrosis y la infiltración de neutrófilos sin ningún impacto en la función secreta de acinos pancreáticos aislados (Lupia et al., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011). Los ratones PI3K γ ^{-/-} estaban protegidos en gran medida en cuatro modelos diferentes de artritis reumatoide (CIA, α -CII-IA, transferencia de suero K/BxN y TNF transgénico) y la inhibición de PI3K γ suprimió la progresión de la inflamación y el daño articular en la CIA y Modelos α -CII-IA (véase, por ejemplo, Camps et al., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943; Randis et al., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224; Hayer et al., FASEB J., 2009, 4288-4298). En el modelo de ratón *MRL-lpr* de lupus eritematoso sistémico humano, la inhibición de PI3K γ redujo la glomerulonefritis y prolongó la vida útil (Barber et al., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935).

[0006] Existe evidencia que sugiere que la inflamación crónica debido a la infiltración por células derivadas de mieloides es un componente clave en la progresión de enfermedades de neurodegeneración, como la enfermedad de Alzheimer (EE) (Giri et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury y col., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). De acuerdo con esta sugerencia, se demostró que la inhibición de PI3K γ atenúa la acumulación de astrocitos y microglia activados inducida por A β (1-40) en el hipocampo y previene los déficits cognitivos y la disfunción sináptica inducidos por péptidos en un modelo de ratón de EE (Passos et al., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-

501). También se demostró que la deficiencia o inhibición de PI3K γ retrasa la aparición y alivia los síntomas en la encefalomiелitis autoinmune experimental en ratones, un modelo de ratón de esclerosis múltiple humana, que es otra forma de enfermedad de neurodegeneración (ver, por ejemplo, Rodrigues et al., J. Neuroimmunol. 2010), 222, 90-94; Berod et al., Euro. J. Immunol, 2011, 41, 833-844; Comerford et al., PLOS one, 2012, 7, e45095; Li et al., Neuroscience, 2013, 253, 89-99).

[0007] La inflamación crónica ha sido reconocida formalmente como una de las características distintivas de muchos tipos diferentes de cánceres. Por consiguiente, los fármacos antiinflamatorios selectivos representan una nueva clase de terapias anti-cáncer (Hanahan y Weinberg, Cell, 2011, 144, 646-674). Dado que se informa que PI3K γ media en varios procesos inflamatorios, también se ha investigado su papel como diana de oncología inmunitaria. Un estudio reciente informó que la deficiencia de PI3K γ suprimió el crecimiento tumoral en los modelos singénicos de cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y melanoma (LLC, PAN02 y B16). La deficiencia o inhibición de PI3K γ también inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de cáncer de mama espontáneo (Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Un estudio adicional informó que la deficiencia de PI3K γ podría mejorar la inflamación y el crecimiento tumoral en ratones que tienen cáncer de colon asociado a colitis (González-García et al., Gastroenterology, 2010, 138, 1373-1384). El análisis mecanicista detallado indica que la infiltración tumoral por células mieloides CD11b⁺ puede causar inflamación protumorigénica en los sitios del tumor y PI3K γ en las células mieloides es fundamental para mediar la señalización de varios quimioatrayentes para llevar las células al tumor (Schmid et al., Cancer Cell, pág. 2011, 19, 715-727). Otros estudios sugieren que PI3K γ también es necesaria para la diferenciación de células mieloides vírgenes en macrófagos M2 en los sitios tumorales. Los macrófagos M2 promueven el crecimiento y la progresión tumoral al secretar factores inmunosupresores como la arginasa 1, que agota el microambiente tumoral de la arginina, promoviendo así la muerte de las células T y la inhibición de las células NK (Schmidt et al., Cancer Res. 2012, 72 (Supl. 1: *Abstract*), 411; Kaneda et al, Cancer Res, 74 (Supl 19.: *Abstract* 3650)).

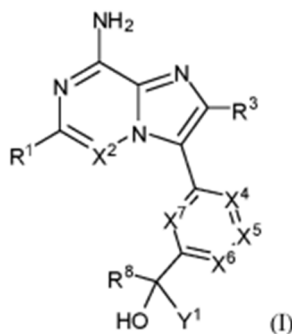
[0008] Además de su papel potencial en la promoción de microambiente protumorigénico, PI3K γ puede desempeñar un papel directo en células de cáncer. Se informa que PI3K γ se requiere para la señalización del oncogén vGPCR codificado por *herpesvirus* asociado al sarcoma de Kaposi y el crecimiento tumoral en un modelo de sarcoma de ratón (Martin et al., Cancer Cell, 2011, 19, 805-813). También se sugirió que PI3K γ es necesario para el crecimiento de T-ALL (Subramanjam et al., Cancer Cell, 2012, 21, 459-472), células PDAC y HCC (Falasca y Maffucci, Frontiers in Physiology, 2014, 5, 1-10). un estudio de mutaciones conductoras en el cáncer de páncreas, se encontró que el gen PI3K γ contenía la mutación impulsada predicha por puntuación segundo más alta (R839C) entre el conjunto de genes no identificados previamente como impulsores en el cáncer de páncreas (Carter et al., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 582-587).

[0009] Por último, también se ha informado que la deficiencia de PI3K γ ofrece protección a los animales de experimentación en diferentes modelos de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, la falta de PI3K γ reduciría la contracción del músculo liso provocada por angiotensión y, por lo tanto, protegería a los ratones de la hipertensión inducida por angiotensión (Vecchione et al., J. Exp. Med. 2005, 201, 1217-1228). En modelos rigurosos de infarto de miocardio en animales, la inhibición de PI3K γ proporcionó una potente cardioprotección, reduciendo el desarrollo del infarto y preservando la función del miocardio (Doukas y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., 2006, 103, 19866-19871).

[0010] Por estas razones, hay una necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de PI3K γ que se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, trastornos autoinmunes, y enfermedades inflamatorias y cardíacos. Esta aplicación está dirigida a esta y otras necesidades.

RESUMEN

[0011] La presente invención se refiere, entre otros, a compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que los miembros constituyentes se definen en el presente documento.

[0012] La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de

Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0013] La presente invención proporciona además compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en procedimientos de inhibición de una actividad de PI3K.

[0014] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con PI3K anormal y expresión quinasa o actividad en un paciente.

[0015] La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0016] La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017]

La Figura 1 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina I del Ejemplo P1.

La Figura 2 muestra los resultados de un experimento de DSC para la Forma I cristalina del Ejemplo P1.

La Figura 3 muestra los resultados de un experimento de TGA para la Forma I cristalina del Ejemplo P1.

La Figura 4 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina II del Ejemplo P2.

La Figura 5 muestra los resultados de un experimento de DSC para la Forma cristalina II del Ejemplo P2.

La Figura 6 muestra los resultados de un experimento de TGA para la Forma cristalina II del Ejemplo P2.

La Figura 7 muestra un patrón de XRPD para la Forma III cristalina en el Ejemplo P3.

La Figura 8 muestra los resultados de un experimento de DSC para la Forma III cristalina del Ejemplo P3.

La Figura 9 muestra los resultados de un experimento de TGA para la Forma III cristalina del Ejemplo P3.

La Figura 10 muestra un patrón de XRPD para la Forma I cristalina del Ejemplo P4.

La Figura 11 muestra los resultados de un experimento de DSC para la Forma I cristalina del Ejemplo P4.

La Figura 12 muestra un patrón de XRPD para la Forma I cristalina del Ejemplo P5.

La Figura 13 muestra los resultados de un experimento de DSC para la Forma I cristalina del Ejemplo P5.

La Figura 14 muestra un patrón de XRPD para la Forma II cristalina del Ejemplo P6.

La Figura 15 muestra los resultados de un experimento de DSC para la Forma II cristalina del Ejemplo P6.

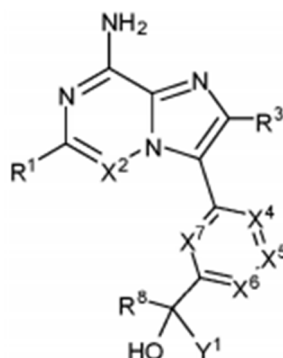
La Figura 16A muestra la unidad cristalina asimétrica de la sal de ácido bromhídrico, forma de disolvente de metanol del Ejemplo P7, con elipsoides térmicos dibujados al nivel de probabilidad del 30%.

La Figura 16B muestra una unidad cristalina de la sal de ácido bromhídrico del Ejemplo P7, con elipsoides térmicos dibujados al nivel de probabilidad del 30%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

[0018] La presente solicitud proporciona, entre otras cosas, los compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

X² es N o CR²;

X⁴ es N o CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es N o CR⁷;

siempre que X⁴, X⁵ y X⁶ no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, SF₅, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Y₂ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo de C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, SF₅, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), B(OR^c)₂ y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, SF₅, -P(O)R^kR^k, -P(O)(OR^k)(OR^k), B(OR^k)₂ y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 independientemente sustituyentes R^q seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, O^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, SF₅, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), B(OR^e)₂, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆- de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^e cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR⁹, SR⁹, NHOR⁹, C(O)R⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)OR⁹, OC(O)R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)OR⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, C(=NRⁱ)R⁹, C(=NRⁱ)NR⁹R⁹, NR⁹C(=NRⁱ)NR⁹R⁹, NR⁹C(=NOH)NR⁹R⁹, NR⁹C(=NCN)NR⁹R⁹, NR⁹S(O)R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, S(O)R⁹, S(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁹, SF₅, -P(O)R⁹R⁹, -P(O)(OR⁹)(OR⁹), B(OR⁹)₂ y S(O)₂NR⁹R⁹, donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋

6, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^g cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅, -P(O)R^mR^m, -P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ y S(O)₂NR^mR^m, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^o, SR^o NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, de 5-6 miembros heteroarilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de Rⁿ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

[0019] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;
X⁴ es N o CR⁴;
X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es N o CR⁷;

siempre que X⁴, X⁵ y X⁶ no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, CD₃, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, SF₅, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂, y S(O)₂NR^aR^a, donde alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Y² se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, SF₅, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), B(OR^c)₂, y S(O)₂NR^cR^c, donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, SF₅, -P(O)R^kR^k, -P(O)(OR^k)(OR^k), B(OR^k)₂, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, SF₅, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), B(OR^e)₂ y S(O)₂NR^eR^e, donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆- de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^e cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NRⁱ)R^g, C(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, SF₅, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g, donde alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋

6, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^g cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^g seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅, -P(O)R^mR^m, -P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ y S(O)₂NR^mR^m, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^g está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de Rⁿ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados; y cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

[0020] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;
X⁴ es N o CR⁴;
X⁵ es N o CR⁵;

X^6 es N o CR^6 :

X^7 es N o CR^7 ;

siempre que X^4 , X^5 y X^6 no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-. CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a.

OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, donde el alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,

arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, CD₃, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo

de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquilitio C₁₋₆-, alquilsulfinilo C₁₋₆-, alquilsulfonilo C₁₋₆-, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, alquilcarbonilo C₁₋₆-, alcoxycarbonilo C₁₋₆-, alquilcarbonilamino C₁₋₆-, alquilsulfonilamino C₁₋₆-, aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfinilo

alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10

miembros alquilo C₁₋₆; heteroalquilo de 3-10 miembros alquilo C₁₋₆; y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente:

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^b)R^a, C(=NR^b)NR^aR^a, SF₅-, P(O)R^aR^a-, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂-, y Si(O)₂NR^aR^a-, en donde el alquilo C₁₋₆-

6, alcoxí C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxí C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente:

o dos sustituyentes R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente:

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada R^i se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

cada Y² se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarboxilo C₁₋₆, alquilcarboxilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋

6, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros.

heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, SF₅, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), B(OR^c)₂, y S(O)₂NR^cR^c, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, SF₅, -P(O)R^kR^k, -P(O)(OR^k)(OR^k), B(OR^k)₂, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, SF₅, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), B(OR^e)₂ y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆- de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^e cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NRⁱ)R^g, C(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, SF₅, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g, donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-

alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R⁹ cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, ciano-alquilo C₁₋₆-, HO-alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-, alcoxi C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, amino, alquilamino C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆-, alquilsulfonilo C₁₋₆-, alquilsulfonilo C₁₋₆-, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆-, alcocixarbonilo C₁₋₆-, alquilcarbonilamino C₁₋₆-, alquilsulfonilamino C₁₋₆-, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅-, P(O)R^mR^m-P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ y S(O)₂NR^mR^m, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇-, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de Rⁿ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados; y cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, heteroarilo C₃₋₇-, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, fenilo, heteroarilo C₃₋₇-, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

[0021] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;
X⁴ es N o CR⁴;
X⁵ es N o CR⁵;
X⁶ es N o CR⁶;
X⁷ es N o CR⁷;
siempre que X⁴, X⁵ y X⁶ no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ o de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, SF₅, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Y² se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c,

$C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5 , $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$ y $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6-} de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^9 se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5 , $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$, y $S(O)_2NR^kR^k$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6-} de R^9 está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6-} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6-} de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^e , SR^e , $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5 , $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$ y $S(O)_2NR^eR^e$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C_{1-6-} de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6-} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6-} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6-} de R^e cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^g , SR^g , $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5 , $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$ y $S(O)_2NR^gR^g$, donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6-} de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6-} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6-} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6-} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6-} de R^g cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6} carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^m , SR^m , NHOR^m , $\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$, NHR^m , NR^mR^m , $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$, $\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^m$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$, $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^m$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^m$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$, SF_5 , $-\text{P}(\text{O})\text{R}^m\text{R}^m$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^m)(\text{OR}^m)$, $\text{B}(\text{OR}^m)_2$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^m\text{R}^m$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n independientemente seleccionados;

cada R^n se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^o , SR^o , NHOR^o , $\text{C}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^o$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, NR^oR^o , $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{OR}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^o$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$, $\text{NR}^o\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^o$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^o$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^o\text{R}^o$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^n está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados; y cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo C_{3-7} , cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo C_{3-7} , cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

[0022] En algunas formas de realización:

X^2 es N o CR^2 ;

X^4 es N o CR^4 ;

X^5 es N o CR^5 ;

X^6 es N o CR^6 ;

X^7 es N o CR^7 ;

siempre que X^4 , X^5 y X^6 no sean todos N;

Y^1 es un haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y^2 seleccionados independientemente;

R^1 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10

miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆- de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Y² se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^cNR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-,

heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

5 cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

10 cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

15 o dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

20 cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

25 cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^e cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

30 cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, C₃₋₇ cicloalquilo-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NRⁱ)R^g, C(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, y S(O)₂NR^gR^g, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

35 cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^g cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

40 cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆,

alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

5 cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆⁻, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆⁻, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

10 cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆⁻, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, y S(O)₂NR^mR^m, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆⁻, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆⁻, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente;

25 cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆⁻, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆⁻, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆⁻, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

35 cada Rⁿ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆⁻, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de Rⁿ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados; y cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆⁻, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆⁻, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆⁻, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

[0023] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es N o CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es N o CR⁷;

siempre que X⁴, X⁵ y X⁶ no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona entre F o Cl;

R¹ se selecciona independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆⁻, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a,

NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C 1-4 alquilo de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₆ miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, y S(O)₂NR^aR^a, donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-

alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₆ de 4 a 7 miembros;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

y cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-.

[0024] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es N o CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es N o CR⁷;

siempre que X⁴, X⁵ y X⁶ no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

5 e)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R², cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

10 R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)O a, C(=NRⁱ)R a. C(=NRⁱ)NR^aR^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

15 o dos sustituyentes R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

20 o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros o heterocicloalquilo grupo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

25 cada Rⁱ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Y² se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

30 cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

35 cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^c, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

40 cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

45 cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

50 cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^e está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

55 cada R^f se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

60 cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^g está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

65 cada R^h se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^h está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados; cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, y S(O)₂NR^eR^e, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^e está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente; cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NRⁱ)R^g, C(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, y S(O)₂NR^gR^g, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^f cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^g cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^m(O) OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, y S(O)₂NR^mR^m, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R sustituyentes Rⁿ

seleccionado independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n independientemente seleccionados;

cada R^n se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^o , SR^o , $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, y $S(O)_2NR^oR^o$, donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^n es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente; y cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo C_{3-7} , cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros alquilo- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R seleccionados independientemente H sustituyentes.

[0025] En algunas formas de realización:

X^2 es N o CR^2 ;
 X^4 es N o CR^4 ;
 X^5 es N o CR^5 ;
 X^6 es N o CR^6 ;
 X^7 es N o CR^7 ;

siempre que X^4 , X^5 y X^6 no sean todos N;

Y^1 es un haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno se selecciona entre F o Cl;

R^1 se selecciona independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ y $S(O)_2NR^aR^a$, donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{1-6} miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , OH, NO_2 , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$,

$C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^8 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

o Y^1 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

cada R^i se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, y $S(O)_2NR^cR^c$, donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^9 se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, y $S(O)_2NR^kR^k$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^9 está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^e , SR^e , $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, y $S(O)_2NR^eR^e$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} ;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinito C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6} carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} ,

- alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;
- 5 y cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆.
- 10 **[0026]** En algunas formas de realización, X² es N
- [0027]** En algunas formas de realización, X² es CR².
- 15 **[0028]** En algunas formas de realización, R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆.
- [0029]** En algunas formas de realización, R² se selecciona de H, D, y alquilo C₁₋₆.
- 20 **[0030]** En algunas formas de realización, R² es H.
- [0031]** En algunas formas de realización, X² es N o CH.
- [0032]** En algunas formas de realización, R³ es H o D.
- 25 **[0033]** En algunas formas de realización, R³ es H.
- [0034]** En algunas formas de realización, X⁴ es CR⁴.
- 30 **[0035]** En algunas formas de realización, R⁴ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆.
- [0036]** En algunas formas de realización, R⁴ se selecciona de H, D, halo y alquilo C₁₋₆.
- 35 **[0037]** En algunas formas de realización, R⁴ se selecciona de H, D, fluoro, metilo, y CD₃.
- [0038]** En algunas formas de realización, R⁴ se selecciona de H, fluoro, metilo, y CD₃.
- [0039]** En algunas formas de realización, R⁴ se selecciona de H, fluoro y metilo.
- 40 **[0040]** En algunas formas de realización, X⁴ es N.
- [0041]** En algunas formas de realización, X⁵ es CR⁵.
- 45 **[0042]** En algunas formas de realización, R⁵ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆.
- [0043]** En algunas formas de realización, R⁵ se selecciona de H, D, y alquilo C₁₋₆.
- 50 **[0044]** En algunas formas de realización, R⁵ es H.
- [0045]** En algunas formas de realización, X⁵ es N.
- [0046]** En algunas formas de realización, X⁵ es N o CH.
- 55 **[0047]** En algunas formas de realización, X⁶ es CR⁶.
- [0048]** En algunas formas de realización, R⁶ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆.
- 60 **[0049]** En algunas formas de realización, R⁶ se selecciona de H, D, y halo.
- [0050]** En algunas formas de realización, R⁶ se selecciona de H y halo.
- [0051]** En algunas formas de realización, R⁶ se selecciona entre H y fluoro.
- 65 **[0052]** En algunas formas de realización, X⁶ es N.

- [0053]** En algunas formas de realización, X^7 es CR^7 .
- [0054]** En algunas formas de realización, R^7 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} .
- [0055]** En algunas formas de realización, R^7 se selecciona de H, D, y alquilo C_{1-6} .
- [0056]** En algunas formas de realización, R^7 es H.
- [0057]** En algunas formas de realización, X^7 es N.
- [0058]** En algunas formas de realización, X^7 es N o CH.
- [0059]** En algunas formas de realización, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OR^a , y SR^a , en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0060]** En algunas formas de realización, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .
- [0061]** En algunas formas de realización, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} .
- [0062]** En algunas formas de realización, R^2 , R^3 , R^5 , y R^7 son cada uno H.
- [0063]** En algunas formas de realización, R^3 , R^5 , y R^7 son cada uno H.
- [0064]** En algunas formas de realización, dos sustituyentes R^4 , R^5 y R^6 cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0065]** En algunas formas de realización, R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0066]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, o un, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0067]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^a , $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y cada heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0068]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.
- [0069]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , el fenilo y el heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0070]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, metilo, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo, en donde el fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.
- [0071]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, metilo, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo y 1,2,4-triazolilo, donde el fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo y 1,2,4-triazolilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

[0072] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo, en donde el fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1.2-b]pirazol-3-ilo, en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo y ciclopropilo, y en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH.

[0073] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo, en donde el fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, y isoxazol-5-ilmetilo; en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo y dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH.

[0074] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo, en donde cada fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo y 1,2,4-triazolilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, y isoxazol-5-ilmetilo; en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo y dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH.

[0075] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo, en donde cada fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo y 1,2,4-triazolilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1.2-b]pirazol-3-ilo, en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, trifluorometilo y ciclopropilo, y en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH.

[0076] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, ciclopropilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-il, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo y piperidin-1-ilo, donde el fenilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo y piperidin-1-ilo cada uno está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, y isoxazol-5-ilmetilo; en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo y dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH.

[0077] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, en donde el fenilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, y isoxazol-5-ilmetilo; en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo y dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH.

[0078] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂-(3-metilisoxazol-5-ilo), C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, 4-fluorobenzamida-3-ilo, 2-ciclopropiltiazol-5-ilo, 5-metoxitiazol-2-ilo, 2-(hidroximetil)piridin-4-ilo, 1-(metilo-d₃)-1H-pirazol-5-ilo, 2-metiloxazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 4-cianopiperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 1-(metil-d 3)-1H-pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 1-(hidroximetil)cicloprop-2-ilo, 1-(etoxicarbonil)cicloprop-2-ilo, 1-(N-metilaminocarbonil)cicloprop-2-ilo, 1-(4-metilpiperazin-1-il)cicloprop-2-ilo, y 1-(N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil)cicloprop-2-ilo.

[0079] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂-(3-metilisoxazol-5-ilo), C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, 4-fluorobenzamida-3-ilo, 2-ciclopropiltiazol-5-ilo, 5-metoxitiazol-2-ilo, 2-(hidroximetil)piridin-4-ilo, 1-(metilo-d₃)-1H-pirazol-5-ilo, 2-metiloxazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-ilo, 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-ilo, 4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-ilo y 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1.2-b]pirazol-3-ilo.

[0080] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, metilo, CF_3 , $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$ - (3-metilo-isoxazol-5-ilo), $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, 4-fluorobenzamida-3-ilo, 2-ciclopropiltiazol-5-ilo, 5-metoxitiazol-2-ilo, 2-(hidroximetil)piridin-4-ilo, 1-(metilo- d_3)-1H-pirazol-5-ilo, 2-metiloxazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 3-metilo-1H-pirazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo y 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

[0081] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, metilo, CF_3 , y $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

[0082] En algunas formas de realización, R^1 es CF_3 .

[0083] En algunas formas de realización, R^1 es $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

[0084] En algunas formas de realización, Y^1 es haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno es F, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes Y^2 seleccionados independientemente.

[0085] En algunas formas de realización, Y^1 se selecciona de CF_3 , CCl_3 , CF_2H , CCl_2H , CF_2Y^2 , CCl_2Y^2 , CFH_2 , $CClH_2$, $CFHY^2$, $CClHY^2$, $CF(Y^2)_2$ y $CCl(Y^2)_2$.

[0086] En algunas formas de realización, Y^1 se selecciona de CF_3 , CF_2H , CF_2Y^2 , CFH_2 , $CFHY^2$, y $CF(Y^2)_2$.

[0087] En algunas formas de realización, Y^1 es haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno es F.

[0088] En algunas formas de realización, Y^1 es haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno es Cl.

[0089] En algunas formas de realización, Y^1 se selecciona de CH_2F , CHF_2 , CF_3 , y CF_2CF_3 .

[0090] En algunas formas de realización, Y^1 es CF_3 .

[0091] En algunas formas de realización, Y^1 es CH_2F .

[0092] En algunas formas de realización, Y^1 es CHF_2 .

[0093] En algunas formas de realización, Y^1 es CF_2CF_3 .

[0094] En algunas formas de realización, Y^2 se selecciona entre D, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

[0095] En algunas formas de realización, Y^2 se selecciona de halo y haloalquilo C_{1-6} .

[0096] En algunas formas de realización, al menos uno de R^1 e Y^1 es CF_3 .

[0097] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, metilo, CF_3 , y $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, e Y^1 se selecciona de CH_2F , CHF_2 , CF_3 , y CF_2CF_3 .

[0098] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de H, metilo y CF_3 , e Y^1 se selecciona de CH_2F , CHF_2 , CF_3 , y CF_2CF_3 .

[0099] En algunas formas de realización, R^1 es CF_3 e Y^1 se selecciona de CH_2F , CHF_2 , CF_3 , y CF_2CF_3 .

[0100] En algunas formas de realización, R^1 es $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ e Y^1 se selecciona de CH_2F , CHF_2 , CF_3 , y CF_2CF_3 .

[0101] En algunas formas de realización, R^8 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y $C(O)NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

[0102] En algunas formas de realización, R^8 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

[0103] En algunas formas de realización, R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} .

₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y C(O)NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados.

- 5 **[0104]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.
- 10 **[0105]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y C(O)NH₂, en donde alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.
- 15 **[0106]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.
- 20 **[0107]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y C(O)NH₂, en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.
- 25 **[0108]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo de 5-6 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.
- 30 **[0109]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo y aminocarbonilo.
- 35 **[0110]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, ciclopropilo y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.
- 40 **[0111]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo y aminocarbonilo.
- 45 **[0112]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.
- 50 **[0113]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, amino 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}etilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo y aminocarbonilo.
- 55 **[0114]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, amino 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}etilo, ciclopropilo y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.
- 60 **[0115]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etil, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo y aminocarbonilo.
- 65 **[0116]** En algunas formas de realización, R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.
- [0117]** En algunas formas de realización, Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente.
- [0118]** En algunas formas de realización, Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y F.
- [0119]** En algunas formas de realización, Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de grupo cicloalquilo 4, 5, 6, o 7 miembros que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y F.
- [0120]** En algunas formas de realización, Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo

2-fluorociclopentilo.

[0121] En algunas formas de realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃, CN, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilalquilo 1-3 alquilo, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.

[0122] En algunas formas de realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, y NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 de de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados.

[0123] En algunas formas de realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^k, y NR^kR^k; en donde el alquilo C₁₋₆ de R⁹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.

[0124] En algunas formas de realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^k, y NR^kR^k; en donde el alquilo C₁₋₆ de R⁹ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.

[0125] En algunas formas de realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OR^k, y NR^kR^k.

[0126] En algunas formas de realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de entre metilo, OH, N-metilamino, y N-(tetrahidropiran-4-il)amino.

[0127] En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

[0128] En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

[0129] En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

[0130] En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, y isoxazol-5-ilmetilo; en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo.

[0131] En algunas formas de realización, cada R^a es H.

[0132] En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes Rd_c seleccionados independientemente.

[0133] En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, y NR^cR^c, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes Rd_c seleccionados independientemente.

[0134] En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o c, y $C(O)NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados de D, alquilo C_{1-6} y OH; y cada grupo R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

[0135] En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona independientemente de fluoro, metilo, CD_3 , hidroximetilo, metoxi, $C(O)NH_2$, ciclopropilo, y 3-metilisoxazol-5-ilo.

[0136] En algunas formas de realización:

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente; cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-3} , OH, NO_2 , CN, halo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente; y cada R^f se selecciona independientemente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , C_{1-6} alcoxycarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(C_{1-6} alquil)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino.

[0137] En algunas formas de realización, cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} de R^c está cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente; y cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OH, CN, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y di(alquilo C_{1-6})amino.

[0138] En algunas formas de realización, cada grupo R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; y cada R^d se selecciona independientemente entre D, alquilo C_{1-6} y OH.

[0139] En algunas formas de realización, dos sustituyentes R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

[0140] En algunas formas de realización, dos sustituyentes R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados.

[0141] En algunas formas de realización, dos sustituyentes R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados.

[0142] En algunas formas de realización, dos sustituyentes R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados seleccionados entre D y alquilo C_{1-6} .

[0143] En algunas formas de realización, dos sustituyentes R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

[0144] En algunas formas de realización:

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-3} , OH, NO_2 , CN, halo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcocicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-3} de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R sustituyentes R^n seleccionados independientemente; y

cada R^n se selecciona independientemente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcocicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(C_{1-6} alquil)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino.

[0145] En algunas formas de realización:

cada R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} , en donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente; y

cada R^q se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OH, CN, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcocicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(C_{1-6} alquil)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo.

[0146] En algunas formas de realización, cada R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7, en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C_{1-6} seleccionados independientemente.

[0147] En algunas formas de realización:

X^2 es N o CR^2 ;

X^4 es N o CR^4 ;

X^5 es N o CR^5 ;

X^6 es N o CR^6 ;

X^7 es N o CR^7 ;

Y^1 es haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno es F;

R^1 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^a , y SR^a , en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituidos con

1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente; o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁹ seleccionados independientemente;

cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^k, y NR^kR^k; en donde el alquilo C₁₋₆ de R⁹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₃, OH, NO₂, CN, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₃, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₃;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₄, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₄;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, CN, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino.

[0148] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es CR⁵ o N;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es CR⁷;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀ miembros, heteroarilalquilo de C₅₋₁₀ miembros-alquilo C₁₋₆, C(O)NR^aR^a y C(O)OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀ miembros, heteroarilo de C₅₋₁₀ miembros-alquilo C₁₋₆ de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente,

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸ forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente; y

R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de C₅₋₁₀ miembros, heteroarilo de C₅₋₁₀

miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de C₅₋₁₀ miembros, heteroarilo de C₅₋₁₀ miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.

5 **[0149]** En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es CH o N;

10 X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es CH;

Y¹ es CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CF₃, CFHY² o CF(Y²)₂;

Y² es D o alquilo C₁₋₆;

15 R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, C(O)NR^aR^a, y C(O)OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸ forman un grupo cicloalquilo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

20 R² es H;

R³ es H;

R⁴ es H o halo;

R⁶ es H o halo; y

25 R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.

[0150] En algunas formas de realización:

30 X² es N o CR²;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

35 X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es CR⁷;

en donde 0 o 1 de X⁵ y X⁶ son N;

R² es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R³ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R⁴ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

40 R⁵ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R⁶ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R⁷ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

45 R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, S(O)₂R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

Y¹ es haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halo se selecciona independientemente de Cl y F;

50 R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

55 o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl y F;

60 cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃-, heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃, CN, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₃ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ independientemente seleccionados;

65 cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇,

heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, CN, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₄, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₄, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₄- de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, CN, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente; y cada Rⁿ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino.

[0151] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;
X⁴ es CR⁴;

- 5 X^5 es N o CR^5 ;
 X^6 es N o CR^6 ;
 X^7 es CR^7 ;
 en donde 0 o 1 de X^5 y X^6 son N;
 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 es H,
 halo, o alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es H;
 10 R^6 es H o halo;
 R^7 es H;
 R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el C_{1-6} cada uno de alquilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;
 15 Y^1 es haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halo es F;
 R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente; o
 20 Y^1 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 F;
 cada R^9 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^k , y NR^kR^k ; en donde el alquilo C_{1-6} de R^9 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;
 25 cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;
 30 cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, y $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;
 35 cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} de R^c está cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;
 cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OH, CN, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y di(alquilo C_{1-6})amino;
 40 cada R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros-heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-4} de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente; y
 45 cada R^q se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OH, CN, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , y di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo.

[0152] En algunas formas de realización:

- 55 X^2 es N o CR^2 ;
 X^4 es CR^4 ;
 X^5 es N o CR^5 ;
 X^6 es N o CR^6 ;
 X^7 es CR^7 ;
 60 en donde 0 o 1 de X^5 y X^6 son N;
 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 es H, halo, o alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es H;
 65 R^6 es H o halo;
 R^7 es H;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

Y¹ es haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halo es F;

R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente; o

Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5 ó 6 miembros que está opcionalmente sustituido con un F;

cada R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OR^k, y NR^kR^k;

cada R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, y isoxazol-5-ilmetilo; en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo y dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, OR^c, y C(O)NR^cR^c, donde el alquilo C₁₋₆ y el cicloalquilo C₃₋₆ son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada grupo R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R^d se selecciona independientemente de D, alquilo C₁₋₆ y OH; y

cada R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₆ seleccionados independientemente.

[0153] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es CR⁷;

en donde 0 o 1 de X⁵ y X⁶ son N;

R² es H; R³ es H;

R⁴ es H, F, o metilo;

R⁵ es H;

R⁶ es H o F;

R⁷ es H;

Y¹ es CF₃, CHF₂, CH₂F o CF₂CF₃;

R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo, en donde el fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 2-fluorociclopentilo;

cada R^a se selecciona independientemente de H, metilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, y (3-metilisoxazol-5-il)metilo;

y cada R^b se selecciona independientemente de fluoro, metilo, CD₃, hidroximetilo, metoxi, C(O)NH₂, y ciclopropilo.

[0154] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es CR⁷;

en donde 0 o 1 de X⁵ y X⁶ son N;

R² es H; R³ es H;

R⁴ es H, F, o metilo;

R⁵ es H;

R⁶ es H o F;

R⁷ es H;

Y¹ es CF₃, CHF₂, CH₂F o CF₂CF₃;

R¹ se selecciona de H, metilo, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, fenilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, en donde el fenilo, tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, piridina-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1

o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 2-fluorociclopentilo;

cada R^a se selecciona independientemente de H, metilo, 2-hidroximetilpropilo, y (3-metilisoxazol-5-il)metilo; y

cada R^b se selecciona independientemente de fluoro, metilo, CD₃, hidroximetilo, metoxi, C(O)NH₂, y ciclopropilo.

[0155] En algunas formas de realización:

X² es N o CR²;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es CR⁷;

en donde 0 o 1 de X⁵ y X⁶ son N;

R² es H;

R³ es H;

R⁴ es H, halo, o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H;

R⁶ es H o halo;

R⁷ es H;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, C(O)NR^aR^a, y C(O)OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

Y¹ es haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halo es F;

R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente; o

Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 F;

cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^k, y NR^kR^k;

en donde el alquilo C₁₋₆ de R⁹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^a seleccionados independientemente;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)amino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₄, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₄, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₄, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₄ de R^k están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^a seleccionados independientemente;

y cada R^a se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo.

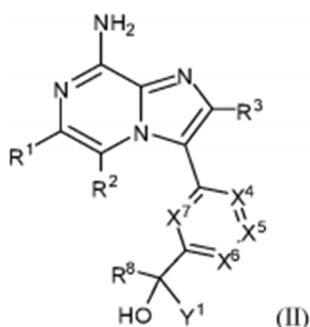
[0156] En algunas formas de realización:

5 X^2 es N o CR^2 ;
 X^4 es CR^4 ;
 X^5 es N o CR^5 ;
 X^6 es N o CR^6 ;
 X^7 es CR^7 ;
 en donde 0 o 1 de X^5 y X^6 son N;
 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 es H, halo, o alquilo C_{1-6} ;
 10 R^5 es H;
 R^6 es H o halo;
 R^7 es H;
 R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo, y piperidinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;
 15 Y^1 es haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halo es F;
 R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente; o
 Y^1 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5 ó 6 miembros que está opcionalmente sustituido con un F;
 20 cada R^9 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , OR^k , y NR^kR^k ;
 25 cada R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , y isoxazol-5-ilmetilo;
 en donde dicho isoxazol-5-ilmetilo está sustituido con metilo y dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con OH;
 cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , OR^c , y $C(O)NR^cR^c$, donde el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;
 30 cada grupo R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^d se selecciona independientemente de D, alquilo C_{1-6} y OH; y
 cada R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el documento el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^k están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-6} seleccionados independientemente.

[0157] En algunas formas de realización:

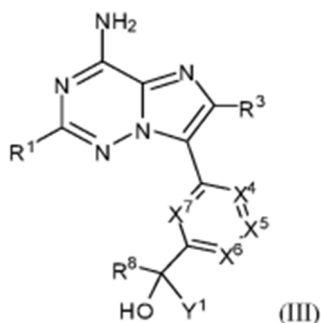
40 X^2 es N o CR^2 ;
 X^4 es CR^4 ;
 X^5 es N o CR^5 ;
 X^6 es N o CR^6 ;
 X^7 es CR^7 ;
 45 en donde 0 o 1 X^5 y X^6 son N;
 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 es H, F, metilo, o CD_3 ;
 R^5 es H; R^6 es H o F;
 50 R^7 es H;
 Y^1 es CF_3 , CHF_2 , CH_2F o CF_2CF_3 ;
 R^1 se selecciona de H, metilo, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperindinilo, en donde cada fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;
 55 R^8 se selecciona de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo;
 o Y^1 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 2-fluorociclopentilo;
 cada R^a se selecciona independientemente de H, metilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, y (3-metilisoxazol-5-il)metilo; y
 60 cada R^b se selecciona independientemente de fluoro, metilo, CD_3 , hidroximetilo, metoxi, $C(O)NH_2$, y ciclopropilo.

[0158] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (II):



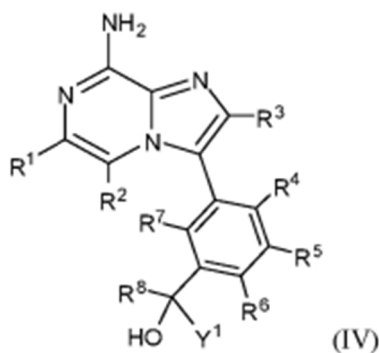
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , R^2 , R^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^8 e Y^1 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0159] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (III):



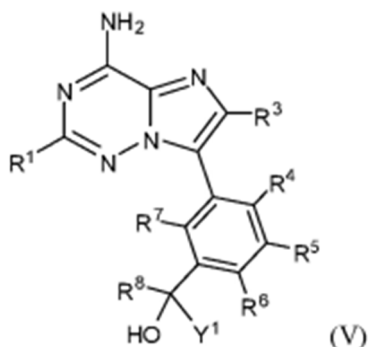
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , R^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^8 e Y^1 se define de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0160] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IV):



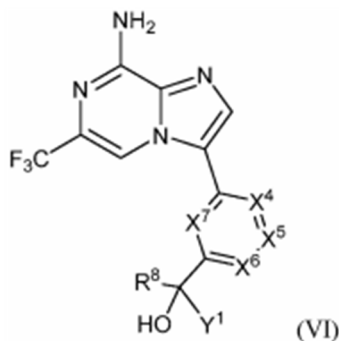
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e Y^1 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0161] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (V):



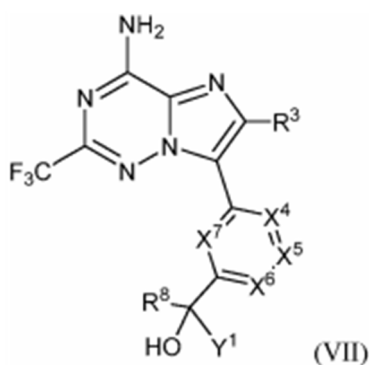
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , e Y^1 se definen según las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0162] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VI):



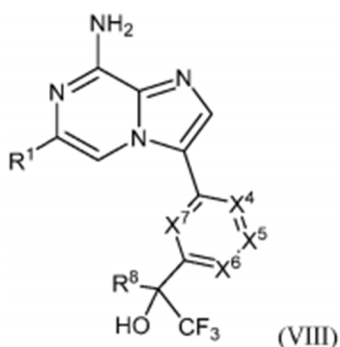
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^8 e Y^1 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0163] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VII):



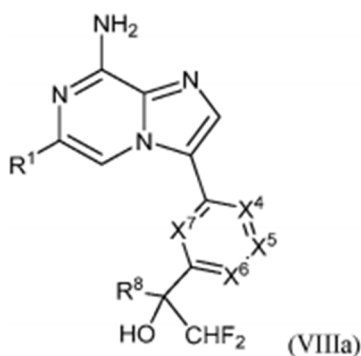
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^8 , e Y^1 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en este documento para compuestos de Fórmula (I).

[0164] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VIII):



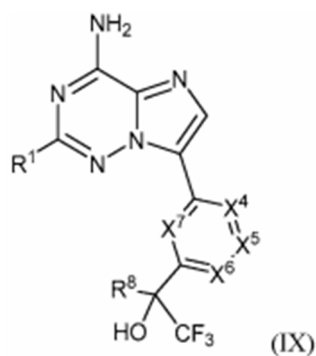
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , y R^8 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en este documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0165] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VIIIa):



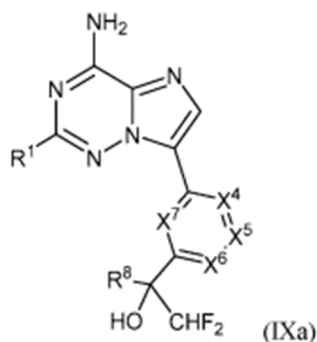
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y R^8 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0166] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IX):



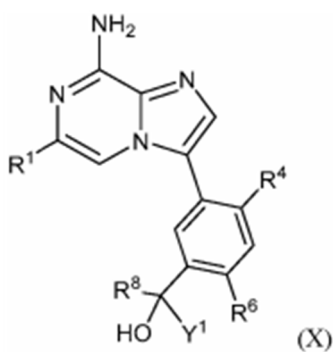
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , y R^8 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en este documento para compuestos de Fórmula (I).

[0167] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IXa):



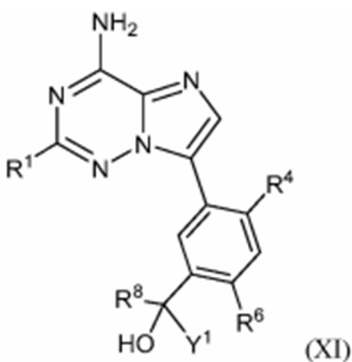
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , y R^8 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en este documento para compuestos de Fórmula (I).

[0168] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (X):



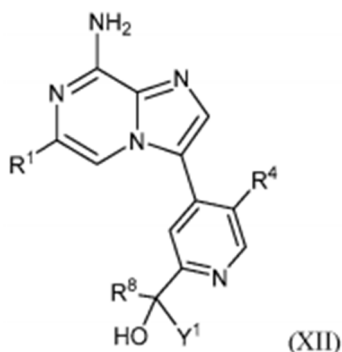
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , R^4 , R^6 , R^8 e Y^1 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0169] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (XI):



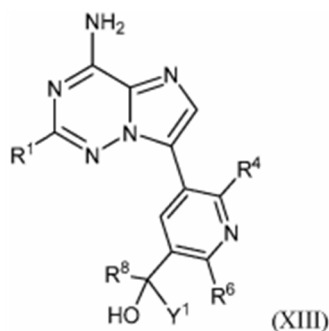
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , R^4 , R^6 , R^8 , e Y^1 se definen de acuerdo a las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0170] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (XII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , R^4 , R^8 , e Y^1 se definen según las definiciones proporcionado en este documento para compuestos de Fórmula (I).

[0171] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (XIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables R^1 , X^4 , X^6 , R^8 e Y^1 se definen de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

[0172] Se aprecia además que ciertas características de la invención, que son, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

[0173] En varios lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes divalentes de enlace. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace divalente incluya tanto la forma directa como la inversa del sustituyente de enlace. Por ejemplo, $-NR(CR'R'')_n-$ incluye tanto $-NR(CR'R'')_n-$ como $-(CR'R'')_nNR-$. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de enlace, las variables de Markush enumeradas para ese grupo se entiende que son grupos de enlace.

[0174] El término "n-miembros", donde n es un número entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo 10 miembros.

[0175] Como se usa en este documento, la frase "cada 'variable' se selecciona independientemente de" significa sustancialmente lo mismo que "en cada ocurrencia la 'variable' se selecciona de."

[0176] Como se usa en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa sustituido o no sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede ser en cualquier componente químico y posición accesible. Como se usa en este documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Un solo sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

[0177] A lo largo de las definiciones, el término " C_{n-m} " indica una gama que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} y similares.

[0178] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene n a m átomos de

carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a grupos químicos tales como metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo (*n*-Pr), isopropilo (iPr), *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

[0179] Como se usa en este documento, " C_n -malquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene *n* a *m* átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares. En algunas formas de realización, el resto alquenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

[0180] Como se usa en este documento, " C_n -malquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene *n* a *m* átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas formas de realización, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

[0181] Como se usa en este documento, el término " C_n -malcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (p. ej., *n*-butoxi y *terc*-butoxi) y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0182] Como se usa en este documento, el término "amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

[0183] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). El término " C_n -marilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de *n* a *m* átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas formas de realización, el grupo arilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo arilo es fenilo o naftilo. En algunas formas de realización, el grupo arilo es fenilo.

[0184] Como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a F, Cl, Br, o I. En algunas formas de realización, un halo es F, Cl, o Br. En algunas formas de realización, un halo es F o Cl. En algunas formas de realización, un halo es Cl.

[0185] Como se usa en este documento, " C_n -mhaloalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene de *n* a *m* átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen OCF₃ y OCHF₂. En algunas formas de realización, el grupo haloalcoxi solo está fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0186] Como se usa en este documento, el término " C_n -mhaloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno átomo de halógeno a 2*s*+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene *n* a *m* átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo solo está fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares.

[0187] Como se usa en este documento, el término " C_n -malquilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0188] Como se usa en este documento, el término " C_n -malcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0189] Como se usa en este documento, el término " C_n -malquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0190] Como se usa en este documento, el término " C_n -malquilcarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0191] Como se usa en este documento, el término " C_n -malquilsulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0192] Como se usa en este documento, el término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2NH_2$.

[0193] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilaminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2NH(\text{alquilo})$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0194] Como se usa en este documento, el término " $di(C_{n-m} \text{ alquil})$ aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2N(\text{alquilo})_2$, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0195] Como se usa en este documento, el término "aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

[0196] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilaminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0197] Como se usa en este documento, el término " $di(C_{n-m} \text{ alquil})$ aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2N(\text{alquilo})_2$, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0198] Como se usa en este documento, el término "aminocarbonilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH_2$.

[0199] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilaminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0200] Como se usa en este documento, el término " $di(C_{n-m} \text{ alquil})$ aminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)N(\text{alquilo})_2$, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0201] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilcarbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)-NH(\text{alquilo})$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0202] Como se usa en este documento, el término "tio" se refiere a un grupo de fórmula $-SH$.

[0203] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquiltio" se refiere a un grupo de fórmula $-S-\text{alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0204] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)-\text{alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0205] Como se usa en este documento, el término " C_{n-m} alquilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2-\text{alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0206] Como se usa en este documento, el término "carbamilo" a un grupo de fórmula $-C(O)NH_2$.

[0207] Tal como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

[0208] Como se usa en este documento, el término "ciano-alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-6})-CN$.

[0209] Como se usa en este documento, el término "HO-alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-6})-OH$.

[0210] Como se usa en este documento, el término "HO-alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-3})-OH$. Como se usa en este documento, el término "alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-6})-O(\text{alquilo } C_{1-6})$.

[0211] Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo de fórmula-(alquilenos C₁₋₃)-O (alquilo C₁₋₃). Como se usa aquí, el término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula - C(O)OH.

[0212] Como se usa en este documento, el término "di(C_{n-m}-alquil)amino" se refiere a un grupo de fórmula - N (alquilo)₂, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0213] Como se usa en este documento, el término "di(C_{n-m}-alquil)carbamil" se refiere a un grupo de fórmula - C(O)N (alquilo)₂, en donde los dos grupos alquilo cada uno tienen, independientemente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0214] Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos de alquilo ciclado y/o alquilenos. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (p. ej., que tienen 2 anillos condensados), espirociclos y anillos con puente (p. ej., un grupo bicicloalquilo con puente). Los átomos de carbono formadores de anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido (p. ej., C(O) o C(S)). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo aromático condensado. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos formadores de anillos (C₃₋₁₀). En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido con CH₂F, CHF₂, CF₃ y CF₂CF₃. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un espirociclo C₄₋₁₀ o un cicloalquilo puenteado. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, espiro[3.3]heptanilo y similares. En algunas formas de realización, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0215] Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene miembro de anillo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, S o B, en donde cualquier anillo que forma N es opcionalmente un grupo N-óxido. En algunas formas de realización, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, S y B. En algunas formas de realización, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroátomo seleccionados independientemente entre N, O, S y B. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo monocíclico 5-6 miembros que tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O o S. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos formadores de anillos, de 1 a 3 heteroátomos formadores de anillos, de 1 a 2 heteroátomos formadores de anillos o 1 heteroátomo formador de anillos. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo de heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiazol, quinolinoleína, benzofurano, benzoisoxazol, imidazo[1.2-b]tiazol, purina, triazina, tieno[3.2-b]piridina, imidazo[1.2-a]piridina, 1,5-naftiridina, 1H-pirazolo[4.3-b]piridina y similares.

[0216] Un anillo de heteroarilo de cinco miembros que es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos que forman el anillo en donde uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O, S y B. Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2-dihidro-1,2-azaborina.

[0217] Un anillo de heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos que forman el anillo en donde uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O, S y B. Heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

[0218] Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un anillo no aromático (anillo saturado o parcialmente insaturado), en donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del heterocicloalquilo se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O, S y B, y donde los átomos de carbono y heteroátomos del grupo heterocicloalquilo que forman el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más oxo o sulfido (p. ej., C(O), S(O), C(S), o S(O)₂, etc.). Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p. ej., que tienen 2 anillos condensados). En heterocicloalquilo se incluyen grupos heterocicloalquilo de 3-10, 4-10, 3-7, 4-7 y 5-6 miembros monocíclicos y policíclicos. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos y anillos puenteados (p. ej., un anillo biheterocicloalquilo puenteado de 5-10 miembros que tiene uno o más de los átomos de carbono formadores de anillo

reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O, S y B). El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles enlaces.

[0219] También se incluye en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, benzo o tienilo derivados de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo aromático condensado. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos formadores de anillos, de 4 a 10 átomos formadores de anillos, de 3 a 7 átomos formadores de anillos, o 5 a 6 átomos formadores de anillos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, S y B y que tiene uno o más miembros del anillo oxidados.

[0220] Los grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropirano, oxetanilo, azetidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperzolidinilo, iso-pirrolidinolidinilo, pirrolidinilidina, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, benzazapeno, 1,2,3,4-tetrahidroisquinolina, azabicyclo[3.1.0]hexanilo, diazabicyclo[3.1.0]hexanilo, oxabicyclo[2.1.1]hexanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[3.1.1]heptanilo, diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, azabicyclo[3.2.1]octanilo, diazabicyclo[3.2.1]octanilo, oxabicyclo[2.2.2]octanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo, azaadamantanilo, diazaadamantanilo, oxa-adamantilo, azaespiro[3.3]heptanilo, diazaespiro[3.3]heptanilo, oxa-azaespiro[3.3]heptanilo, azaespiro[3.4]octanilo, diazaespiro[3.4]octanilo, oxa-azaespiro[3.4]octanilo, azaespiro[2.5]octanilo, diazaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.4]nonanilo, diazaespiro[4.4]nonanilo, oxaazaespiro[4.4]nonanilo, azaespiro[4.5]decanilo, diazaespiro[4.5]decanilo, diazaespiro[4.4]nonanilo, oxa-diazaespiro[4.4]nonanilo y similares.

[0221] Como se usa en el presente documento, "C_{o-p}cicloalquilo-C_{n-m}alquilo-" se refiere a un grupo de fórmula ccicloalquiloalquilen-, en donde el cicloalquilo o ha de p átomos de carbono y el grupo de unión alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

[0222] Como se usa en el presente documento "C_{o-p}arilo-C_{n-m}alquilo-" se refiere a un grupo de fórmula arilo-alquilen-, donde el arilo tiene o a p átomos de carbono y el grupo de unión alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

[0223] Como se usa en este documento, "heteroarilo-C_{n-m}alquilo-" se refiere a un grupo de fórmula heteroarilalquilen-, en donde el grupo de unión de alquilen tiene n a m átomos de carbono.

[0224] Como se usa en el presente documento "heterocicloalquilo-C_{n-m}alquilo-" se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquilo-alquilen-, en donde grupo de unión de alquilen tiene n a m átomos de carbono.

[0225] En ciertos lugares, las definiciones o formas de realización se refieren a anillos específicos (p. ej., un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de piridin-3-ilo está unido en la posición 3.

[0226] Tal como se utiliza aquí, el término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno (es decir, =O) como sustituyente divalente, formando un grupo carbonilo cuando está unido a un carbono (p. ej., C=O o C(O)), o unido a un heteroátomo de nitrógeno o azufre formando un grupo nitroso, sulfino o sulfonilo.

[0227] Como se usa en este documento, el término "independientemente seleccionado de" significa que cada aparición de una variable o sustituyente se selecciona independientemente en cada aparición de la lista aplicable.

[0228] Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (p. ej., tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente divulgación que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente divulgación se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. En algunas formas de realización, el compuesto tiene la configuración (*R*). En algunas formas de realización, el compuesto tiene la configuración (*S*). Las fórmulas (p. ej., Fórmula (I), (II), etc.) proporcionadas en el presente documento incluyen estereoisómeros de los compuestos.

[0229] Fórmulas (I)-(XIII) en el presente documento incluyen los estereoisómeros de los compuestos. En algunas formas de realización, el átomo de carbono al que R⁸ e Y¹ están unidos está en la configuración (*R*). En algunas formas de realización, el átomo de carbono al que R⁸ e Y¹ están unidos está en la configuración (*S*).

[0230] La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recrystalización fraccionada usando un ácido de resolución quirál que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

[0231] La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición de disolvente de elución adecuada.

[0232] Los compuestos proporcionados en la presente memoria también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos ejemplares incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H y 3H-imidazol, 1H, 2H y 4H-1,2,4-triazol, 1H y 2H-isoindol, 2-hidroxipiridina y 2-piridona, y 1H y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

[0233] Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar, junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

[0234] En algunas formas de realización, la preparación de compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para afectar, por ejemplo, la catálisis de una reacción o formación de formas de sal deseado, tal como sales de adición de ácido.

[0235] Los ácidos de ejemplo pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos e incluyen, pero no se limitan a ácidos fuertes y débiles. Algunos ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido nítrico. Algunos ácidos débiles incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

[0236] Las bases de ejemplo incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, pero no se limitan a hidróxido, alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicos, dialquilamidas metálicas y arilaminas, en las que; los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de óxidos de metilo, etilo y *t*-butilo; las amidas metálicas incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y las dialquilamidas metálicas incluyen sales de litio, sodio y potasio de amidas sustituidas con metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, trimetilsililo y ciclohexilo.

[0237] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento, o sales de los mismos, se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en este documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos proporcionados en este documento, o una sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

[0238] El término "compuesto" como se usa en este documento se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y los isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular están destinados a incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

[0239] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, formas materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados

para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0240] La presente solicitud incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. La presente divulgación también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (19777).

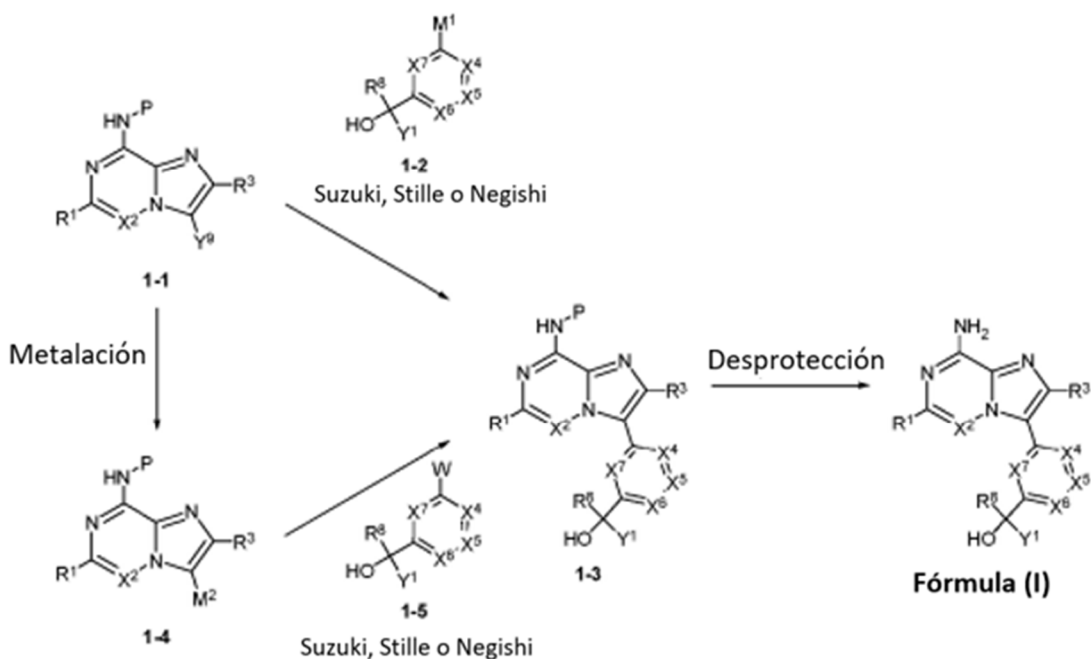
Síntesis

[0241] Como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos proporcionados en el presente documento, incluyendo sales y estereoisómeros de las mismas, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden ser sintetizados de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

[0242] Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de bicíclos **1-1** opcionalmente protegidos (p. ej., P = acetilo o p-metoxibencilo) donde Y⁹ es halógeno (p. ej., Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf u OMs) como se muestra en el **Esquema I**. El bicíclo **1-1** se puede acoplar con **1-2**, donde M¹ es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio o un metal apropiadamente sustituido, como Sn(Bu)₃ o Zn, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el Compuesto **1-3**. Después del acoplamiento, los grupos protectores elegidos opcionalmente se pueden eliminar en condiciones adecuadas para su eliminación que también son compatibles con la funcionalidad presente en **1-3** (p. ej., exposición a HCl acuoso o ácido trifluoroacético) para producir los compuestos resultantes de Fórmula (I).

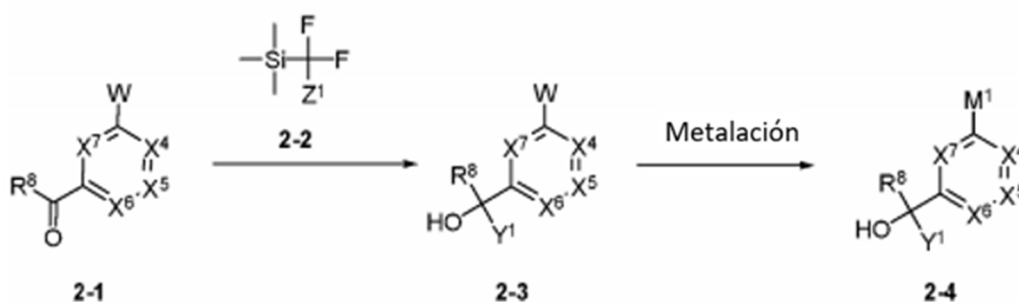
[0243] Alternativamente, el grupo Y⁹ se puede convertir en un metal sustituido apropiado **1-4** (p. ej., M² es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, o Zn) y después se acopla a **1-5** donde W es halógeno (p. ej., Cl, Br o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf u OMs) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) para dar el Compuesto **1-3**. Después del acoplamiento, los grupos protectores elegidos opcionalmente se pueden eliminar en condiciones adecuadas para su eliminación que también son compatibles con la funcionalidad presente en **1-3** (p. ej., exposición a HCl acuoso o ácido trifluoroacético) para producir los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Esquema I.



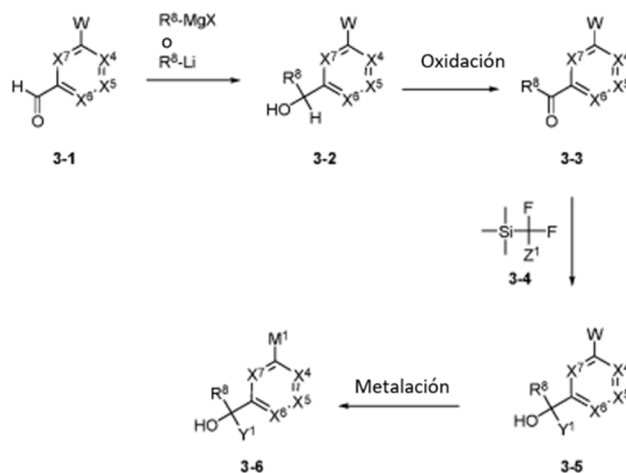
[0244] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema II**. Por ejemplo, la cetona **2-1** se puede convertir en alcohol terciario **2-3** (Y¹ = p. ej., CF₃, CF₂H) con silano **2-2** donde Z¹ es un halógeno (p. ej., F o Br o H) bajo condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh₃ y DMPU). El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **2-3** se puede convertir en un metal **2-4** sustituido apropiado (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en este documento se pueden sintetizar a partir de intermedios **2-4** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema II.



[0245] Los compuestos intermedios para preparar compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse como se muestra en el **Esquema III**. Por ejemplo, el aldehído **3-1** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (p. ej., un reactivo de Grignard o un reactivo de alquilo-litio) para producir el alcohol secundario **3-2**. El alcohol secundario **3-2** se puede oxidar a cetona **3-3**. La cetona **3-3** se puede convertir en alcohol terciario **3-5** (Y¹ = p. ej., CF₃ o CF₂H) con silano **3-4** donde Z¹ es un halógeno (p. ej., F o Br o H) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh₃ y DMPU). The Y² halo (p. ej., Cl, Br, o I) o un grupo pseudohalógeno (p. ej., OTf o OM) de alcohol **3-5** se pueden convertir a un metal sustituido apropiado **3-6** (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo diboron como bis(pinacolato)diboron, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios 3-6 usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

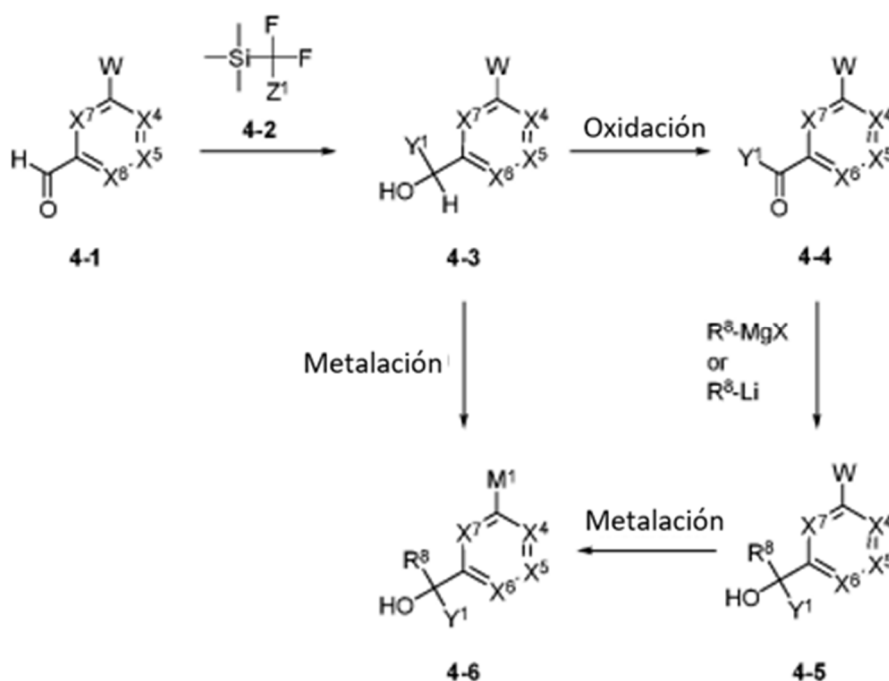
Esquema III.



[0246] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema IV**. Por ejemplo, el aldehído **4-1** se puede convertir en alcohol secundario **4-3** ($Y^1 =$ p. ej., CF_3 o CF_2H) con silano **4-2** donde Z^1 es un halógeno (p. ej., F o Br o H) bajo condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El alcohol secundario **4-3** se puede oxidar a cetona **4-4**. La cetona **4-4** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (p. ej., un reactivo de Grignard o un reactivo de alquilo-litio) para producir el alcohol terciario **4-5**. El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **4-5** se puede convertir en un metal **4-6** sustituido apropiado (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **4-6** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

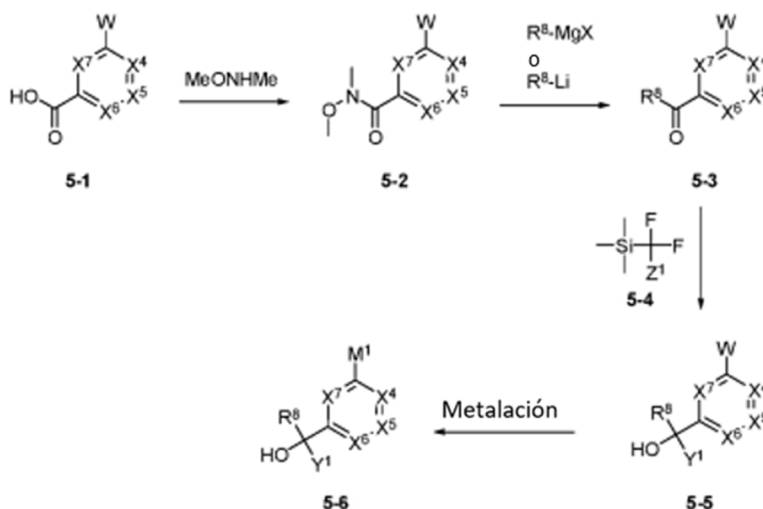
[0247] Alternativamente, el halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **4-3** se puede convertir en un metal **4-6** sustituido apropiado en donde R^8 es H (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base, como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **4-6** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema IV.



[0248] Los compuestos intermedios proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema V**. Por ejemplo, el ácido **5-1** se puede convertir en amida de Weinreb **5-2**. La amida de Weinreb **5-2** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (p. ej., un reactivo de Grignard o un reactivo de alquil-litio) para producir la cetona **5-3**. La cetona **5-3** se puede convertir en alcohol terciario **5-5** ($Y^1 =$ p. ej., CF_3 o CF_2H) con silano **5-4** donde Z^1 es un halógeno (p. ej., F o Br o I) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **5-5** se puede convertir en un metal **5-6** sustituido apropiado (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **5-6** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema V.



[0249] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el Esquema VI. Por ejemplo, la amina heteroaromática **6-1**, donde Y^4 es un halógeno (p. ej., Cl, Br o I), se puede hacer reaccionar con el derivado alfa-halocarbonílico **6-2** donde Y^5 es un halógeno (p. ej., Cl o Br), para dar el heterociclo **6-3**. El grupo amino de **6-3** puede protegerse opcionalmente con un grupo protector P adecuado, (p. ej., acetilo), en condiciones estándar (p. ej., en presencia de cloruro de acetilo o anhídrido acético, una base (p. ej., trietilamina) y opcionalmente un catalizador (p. ej., 4-dimetilaminopiridina)) para dar la amina protegida **6-4**. Compuesto **6-4** se puede halogenar con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o Niodosuccinimide, para dar haluro **6-5** donde Y^9 es un grupo halo (p. ej., Cl, Br, o I). El haluro **6-5** se puede acoplar selectivamente con **1-2**, donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio o un metal apropiadamente sustituido como $Sn(Bu)_3$ o Zn, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en la presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como etrakis (trifenilfosfina)paladio(0) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto **6-6**. El compuesto **6-6** se puede acoplar con **6-7**, donde M^4 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio o un metal apropiadamente sustituido, como $Sn(Bu)_3$ o Zn, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en la presencia de un catalizador de paladio, como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-*tert*-butilo (4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II) y una base (p. ej., un carbonato) base o fluoruro de cesio)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto **6-8**. El grupo protector elegido opcionalmente se puede eliminar de acuerdo con el **Esquema I** para producir los compuestos resultantes de Fórmula (I).

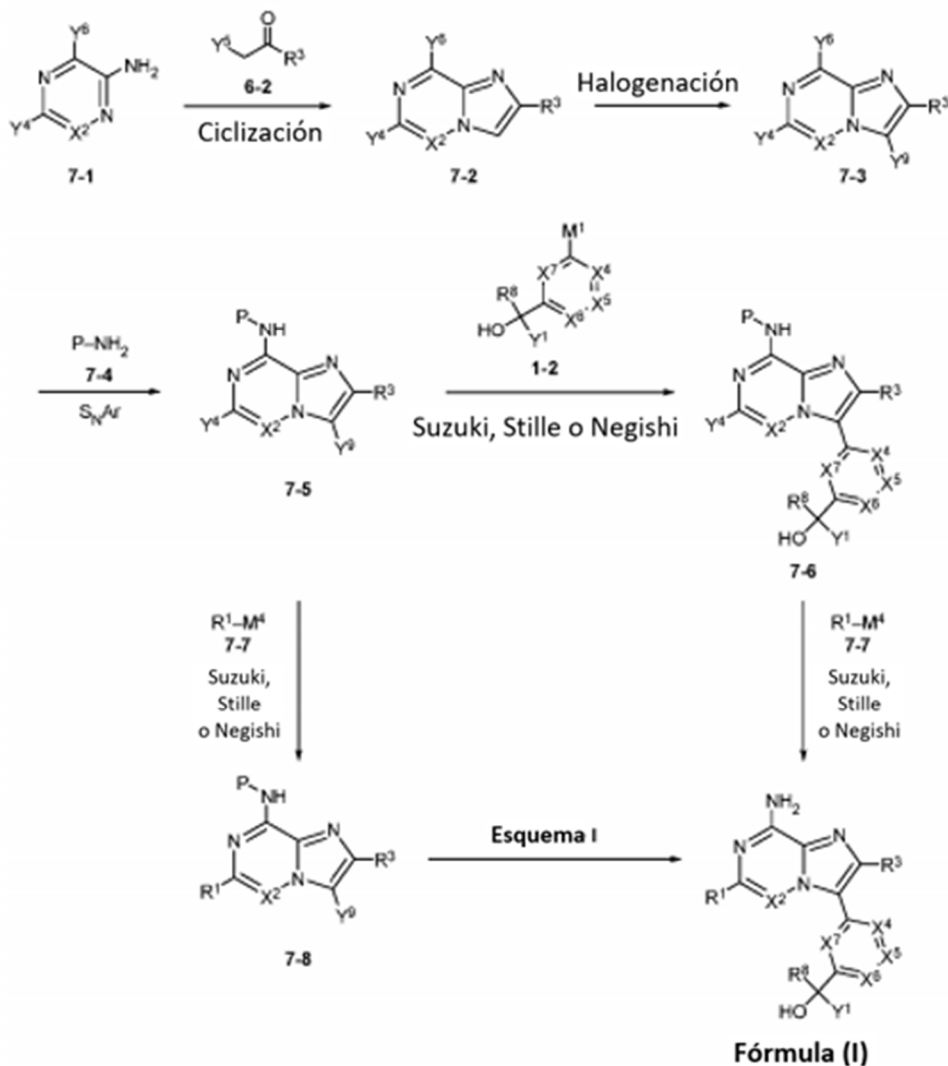
[0250] Alternativamente, haluro **6-5** puede acoplarse selectivamente con **6-7**, donde M^4 es un ácido borónico, éster boronato, potasio trifluoroborato, o un metal apropiadamente sustituido, tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo la norma Suzuki condiciones (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-*tert*-butilo (4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (p. ej., una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto **6-9**, que puede acoplarse adicionalmente de acuerdo con el **Esquema I** para producir los compuestos resultantes de Fórmula (I).



[0252] Alternativamente, el acoplamiento selectivo de haluro de **7-5** con **7-7**, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con el

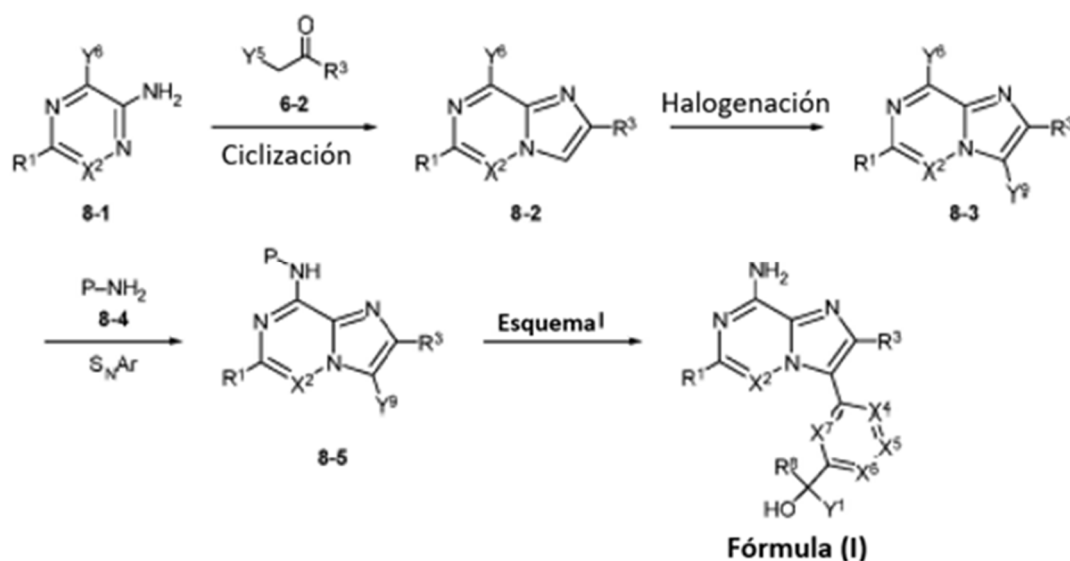
diclorometano o el bis(di-*tert*-butilo (4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (p. ej., una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), puede producir el compuesto **7-8**, que puede hacerse reaccionar adicionalmente de acuerdo con el **Esquema I** para producir los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Esquema VII.



[0253] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema VIII**. Por ejemplo, la amina heteroaromática **8-1**, donde Y⁶ es un grupo halógeno, puede hacerse reaccionar con derivados de carbonilo alfa-halógeno **6-2**, donde Y⁵ es un halógeno (p. ej., Cl o Br), para dar heterociclo **8-2**. La halogenación del heterociclo **8-2** con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida, puede dar haluro **8-3** donde Y⁹ es un grupo halo (p. ej., Cl, Br, o I). Sustitución aromática nucleófila del haluro de **8-3** con la amina **8-4** (p. ej., NH₃ o p-metoxibencilamina) puede proporcionar haluro de **8-5** con una amina opcionalmente protegida. El haluro **8-5** se puede hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con el **Esquema I** para producir los compuestos resultantes de Fórmula (I).

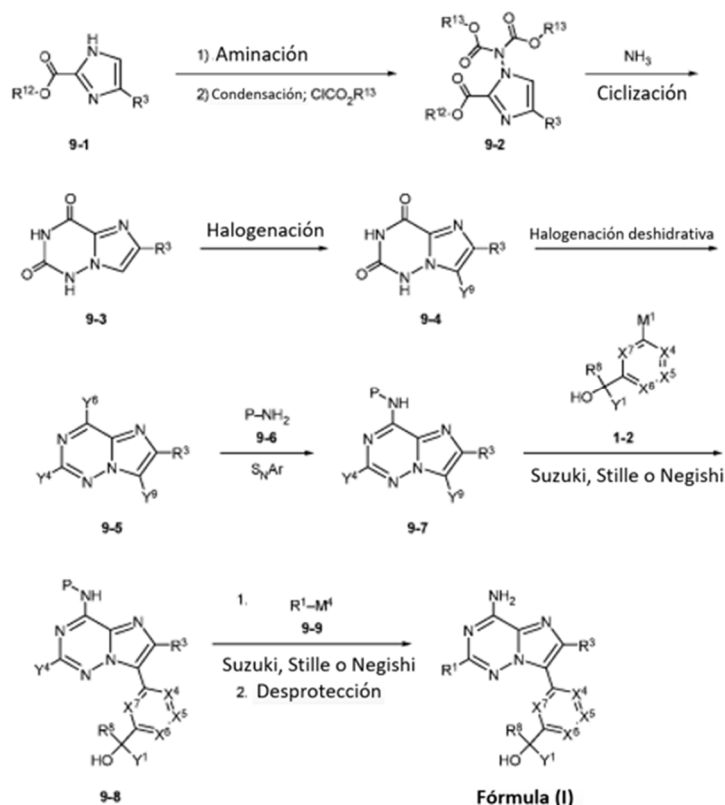
Esquema VIII.



[0254] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema IX**. La preparación del intermedio **9-5** a partir de imidazol **9-1** se puede lograr mediante métodos análogos a los descritos en la aplicación internacional N° WO 2016/183094. La aminación de **9-1** (p. ej., R^{12} puede ser alquilo) bajo condiciones estándar (p. ej., en presencia de un agente de transferencia NH_2 tal como cloramina, O-(difenilfosfinil)hidroxilamina, o O-(4-nitrobenzoilo)hidroxilamina y una base tal como hidruro de sodio, hexametildisilazano de litio o terc-butoxido de potasio) y luego condensación con un cloroformiato de alquilo $ClCO_2R^{13}$, donde R^{13} puede ser un grupo alquilo, en condiciones estándar (p. ej., tratamiento con una base apropiada tal como piridina o bicarbonato de sodio) puede dar el compuesto **9-2**. La ciclación de **9-2** en presencia de una fuente de amoníaco adecuada (p. ej., NH_3 o NH_4OH) puede proporcionar la el bicyclo **9-3**. El bicyclo **9-3** puede halogenarse con reactivos adecuados, como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, para dar un haluro **9-4** donde Y^9 es un grupo halo (p. ej., Cl, Br o I). La halogenación deshidratante (p. ej., mediante el tratamiento con un reactivo tal como $POCl_3$ o $POBr_3$) puede producir el compuesto **9-5**, donde Y^4 e Y^6 son cada uno halógenos (p. ej., Cl o Br). La sustitución aromática nucleófila del haluro de **9-5** con la amina **9-6** (p. ej., NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar intermedio **9-7** con una amina opcionalmente protegida.

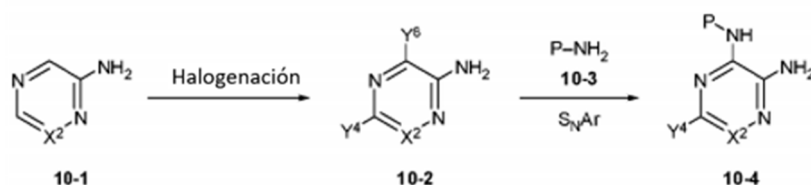
[0255] El intermedio **9-7** se puede acoplar selectivamente con **1-2**, donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio o un metal apropiadamente sustituido como $Sn(Bu)_3$ o Zn, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto **9-8**. El acoplamiento del compuesto **9-8** con **9-9**, donde M^4 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio o un metal apropiadamente sustituido como $Sn(Bu)_3$ o Zn, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-*tert*-butilo (4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (p. ej., una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), seguido de la eliminación del grupo protector opcional de acuerdo con el **Esquema I**, puede producir los compuestos resultantes de Fórmula (I), donde X^2 es N.

Esquema IX.



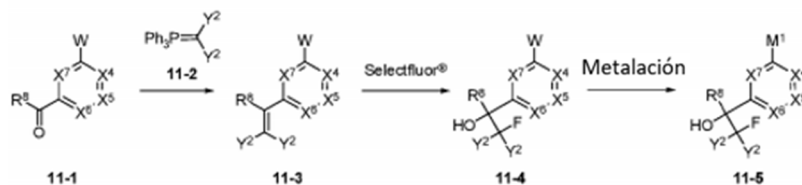
[0256] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema X**. La bis-halogenación de la amina heteroaromática **10-1** con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2 o N-yodosuccinimida puede dar el halo **10-2** donde Y^4 e Y^6 son cada uno halógenos (p. ej., Cl, Br o I). La sustitución aromática nucleófila de halo **10-2** con amina **10-3** (p. ej., NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el Compuesto **10-4** con una amina opcionalmente protegida. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **10-2** y **10-4** usando los métodos descritos en el **Esquema VII** y el **Esquema VI**, respectivamente.

Esquema X.



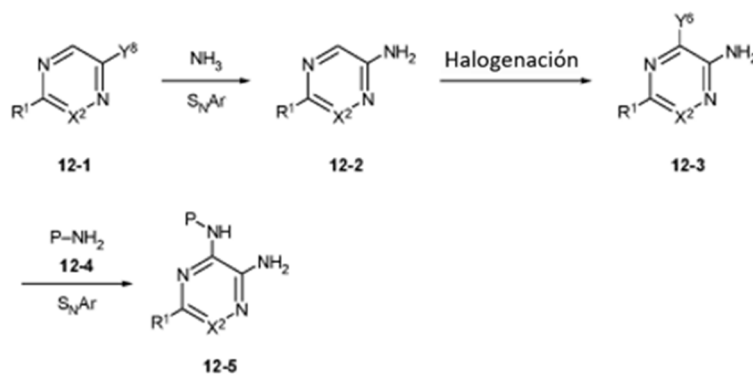
[0257] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XI**. Por ejemplo, la cetona **11-1** se puede convertir en alqueno **11-3** en condiciones estándar de olefinación tales como reacciones con iluros **11-2** (p. ej., intiléntrifenilfosforano). El alqueno **11-3** se puede convertir en el alcohol fluorado **11-4** con un reactivo como Selectfluor® y agua. El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **11-4** se puede convertir en un metal sustituido apropiado **11-5** (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **11-5** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema XI.



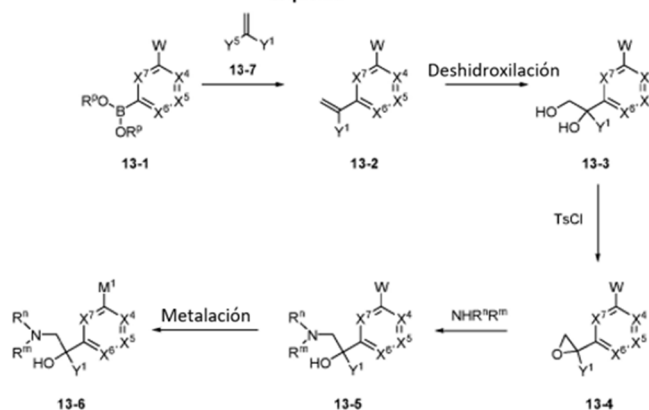
[0258] Los compuestos intermedios proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XII**. Sustitución aromática nucleófila de haluro de **12-1**, en donde Y^8 es un halógeno (p. ej., Cl o Br), con amoníaco puede proporcionar amina heteroaromática **12-2**. La halogenación de la amina heteroaromática **12-2** con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2 o N-yodosuccinimida, opcionalmente en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio o carbonato de sodio, puede dar el Compuesto **12-3**, donde Y^6 es un grupo halo (p. ej., Cl, Br, o I). Sustitución aromática nucleófila del Compuesto **12-3** con amina **12-4** (p. ej., NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el Compuesto **12-5** con una amina opcionalmente protegida. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **12-3** y **12-5** usando los métodos descritos en el **Esquema VII** y el **Esquema VI**, respectivamente.

Esquema XII.



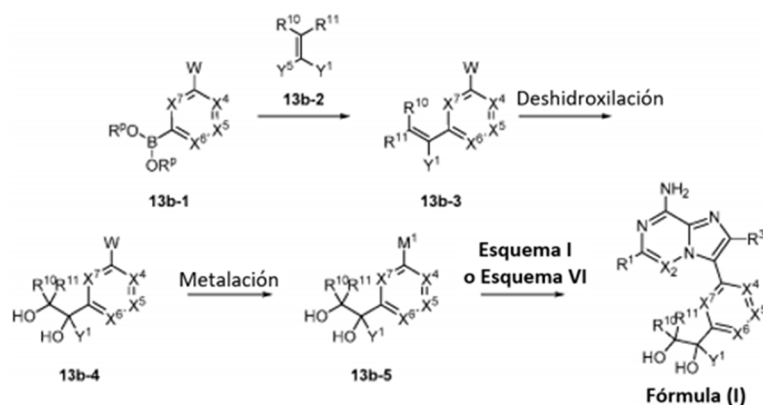
[0259] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XIII**. Por ejemplo, el reactivo de boro **13-1** (p. ej., R^p puede ser alquilo) se puede acoplar con haloalqueno **13-7** (donde Y^5 es un halógeno e Y^1 puede ser CF_3) para dar alqueno **13-2**. La dihidroxilación de alqueno **13-2** usando reactivos adecuados para dihidroxilación (p. ej., tetróxido de osmio y un R^e -oxidante tal como *n*-metilmorfolina-*N*-óxido, o mezcla AD α o mezcla AD β), puede proporcionar el producto intermedio que contiene diol **13-3**. El diol **13-3** se puede convertir en epóxido **13-4** usando cloruro de tosilo y una base adecuada (p. ej., trietilamina). El epóxido **13-4** se puede tratar con una variedad de aminas (p. ej., R^m y R^n pueden ser R^b o R^c) para dar aminoalcoholes **13-5**. El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **13-5** se puede convertir en un metal **13-6** sustituido apropiado (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en este documento se pueden sintetizar a partir de intermedios **13-6** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema XIII.



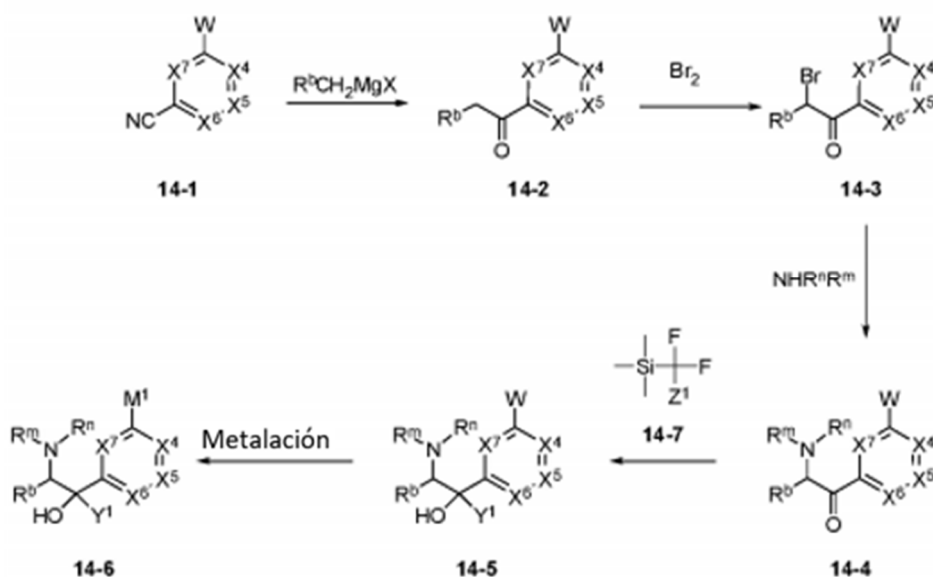
[0260] Los compuestos que contienen diol de Fórmula (I) pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema 13b**. Por ejemplo, el reactivo de boro **13b-1** (p. ej., R^p puede ser alquilo) se puede acoplar con haloalqueno **13b-2** (donde Y^5 es un halógeno e Y^1 puede ser CF_3) para dar alqueno **13b-3** (p. ej., en donde R^{10} y R^{11} pueden ser cada uno R^9). La dihidroxilación con un agente apropiado oxidante (p. ej., tetróxido de osmio y un R^e -oxidante tal como *n*-metilmorfolina-*N*-óxido, o mezcla AD α o mezcla AD β) puede permitirse diol **13b-4**. El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del diol **13b-4** se puede convertir en un metal sustituido apropiado **13b-5** (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **13b-5** usando los métodos descritos en el **Esquema I** o el **Esquema VI**.

Esquema XIIIb.

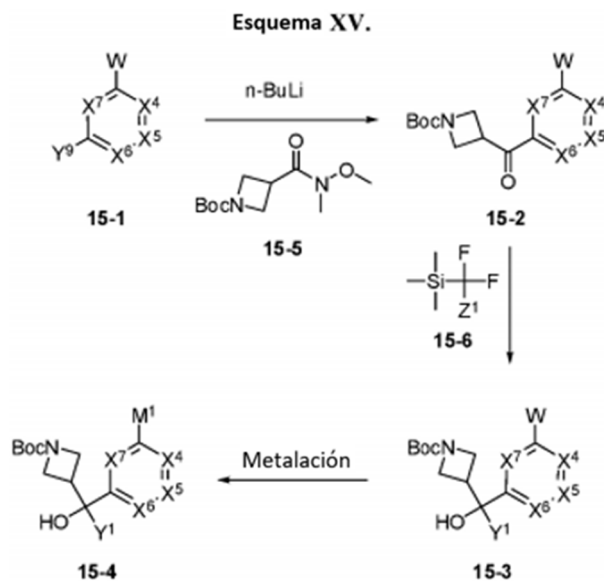


[0261] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XIV**. Por ejemplo, el nitrilo **14-1** se puede convertir en la cetona **14-2** (p. ej., en donde R^b puede ser R^9) con la adición de un reactivo de Grignard. La cetona **14-2** puede bromarse (p. ej., Br_2) para dar bromocetona **14-3**. El bromo de **14-3** se puede desplazar con una variedad de aminas para dar **14-4**. La cetona **14-4** (p. ej., en donde R^m y R^n pueden ser cada uno R^k) se puede convertir en alcohol terciario **14-5** (Y^1 = p. ej., CF_3 o CF_2H) con silano **14-7** donde Z^1 es un halógeno (p. ej., F o Br o H) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **14-5** se puede convertir en un metal **14-6** sustituido apropiado (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$, o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo diboro como bis(pinacolato)diboron, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **14-6** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema XIV.

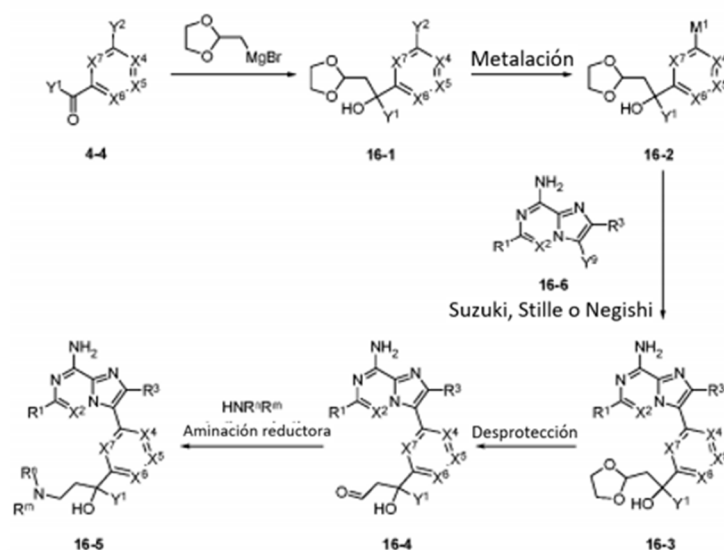


[0262] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XV**. Por ejemplo, bishaluro de arilo **15-1** donde Y^9 es halógeno (p. ej., Cl, Br, o I) y W es halógeno (p. ej., Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf o OM) puede ser litiado selectivamente y se trató con amida de Weinreb **15-5** para dar la cetona **15-2**. La cetona **15-2** se puede convertir en alcohol terciario **15-3** ($Y^1 =$ p. ej., CF_3 o CF_2H) con silano **15-6** donde Z^1 es un halógeno (p. ej., F o Br o H) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **15-3** se puede convertir en un metal **15-4** sustituido apropiado (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **15-4** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.



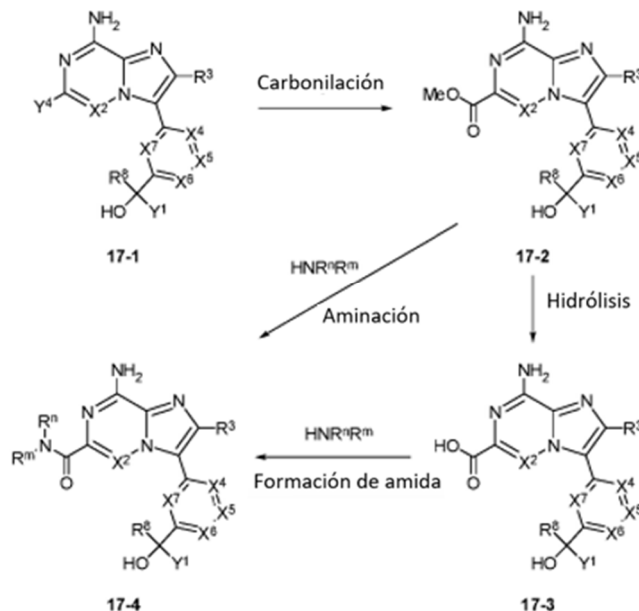
[0263] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XVI**. Por ejemplo, la cetona **4-4** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (p. ej., un reactivo de Grignard o un reactivo de alquilo-litio) para producir el alcohol terciario **16-1**. El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **16-1** se puede convertir en un metal **16-2** sustituido apropiado (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). El bíciclo **16-6** (donde Y^9 es halógeno (p. ej., Cl, Br o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf u OM)) se puede acoplar con **16-2** (donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, potasio trifluoroborato, o un metal apropiadamente sustituido, como $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o condiciones de Negishi estándar (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)), para dar Compuesto **16-3**. La desprotección del acetal **16-3** en condiciones ácidas (p. ej., HCl acuoso) puede producir aldehído **16-4**. El aldehído **16-4** puede sufrir aminación reductora con una variedad de aminas (p. ej., R^m y R^n pueden ser cada uno R^k) bajo condiciones estándar (p. ej., metilamina) para dar los compuestos **16-5**.

Esquema XVI.



[0264] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XVII**. Por ejemplo, haluro Y^4 en **17-1** se puede convertir en éster **17-2** mediante condiciones de carbonilación (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, monóxido de carbono y un alcohol como el metanol). Éster **17-2** se puede convertir en amidas **17-4** (p. ej., en donde R^m y R^n pueden ser cada R^a) utilizando condiciones de aminación (p. ej., $AlMe_3$) con aminas apropiadas. Alternativamente, el éster **17-2** se puede hidrolizar al ácido **17-3** en condiciones estándar (p. ej., $LiOH$) y el acoplamiento del ácido **17-3** con aminas (p. ej., metilamina) usando condiciones estándar de acoplamiento de amidas (p. ej., HATU o HOAt) puede proporcionar amidas **17-4**.

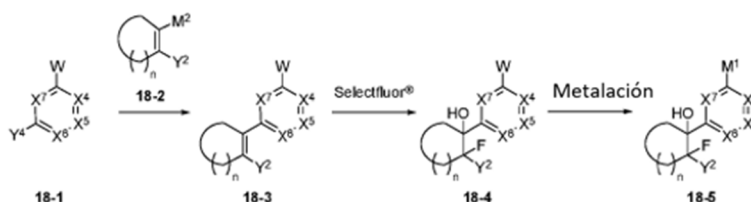
Esquema XVII.



[0265] Los compuestos intermedios para preparar compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse como se muestra en el **Esquema XVIII**. Por ejemplo, el haluro **18-1** (p. ej., Y^4 es Cl , Br o I) se puede acoplar con alqueno cíclico **18-2** donde M^2 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio o un metal apropiadamente sustituido, tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn , en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o condiciones estándar de Negishi

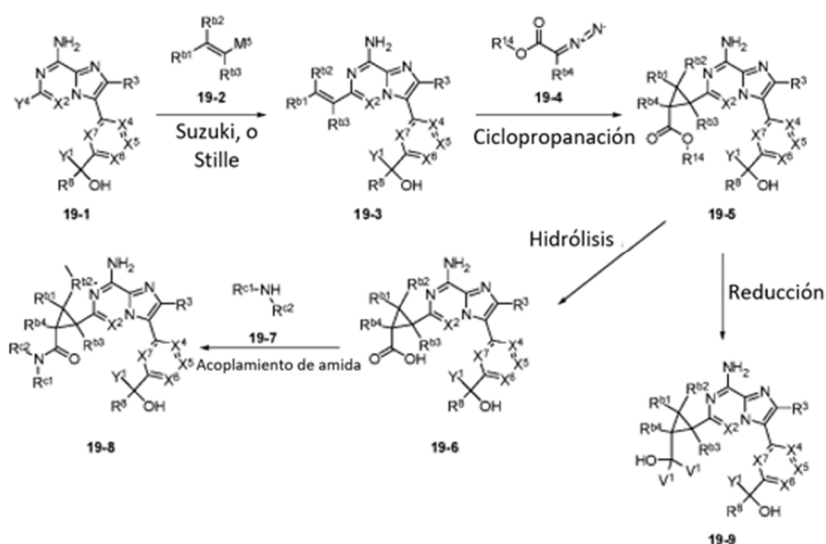
(p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el Compuesto **18-3**. El alqueno cíclico **18-3** se puede convertir en el alcohol fluorado **18-4** con un reactivo como Selectfluor® y agua. El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o el grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol **18-4** se puede convertir en un metal **18-5** sustituido apropiado (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo diboron como bis(pinacolato)diboron, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **18-5** usando los métodos descritos en el **Esquema I**.

Esquema XVIII.



[0266] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XIX**. El Compuesto **19-1**, donde Y⁴ es un halógeno (p. ej., Cl, Br, o I), se puede acoplar con **19-2**, donde M⁵ es un ácido borónico, éster boronato, potasio trifluoroborato, o un metal apropiadamente sustituido tal como Sn(Bu)₃, en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) para dar el Compuesto **19-3**, donde R^{b1}, R^{b2} y R^{b3} pueden ser independientemente H o R^b. Ciclopropanación en presencia del compuesto diazo **19-4**, donde R¹⁴ es un grupo alquilo (p. ej., etilo o *terc-butilo*) y R^{b4} pueden ser H o R^b, y opcionalmente un catalizador apropiado (p. ej., Rh₂(OAc)₄, Rh₂(S-DOSP)₄, Cu(OTf)₂ o cobalto (II) meso-tetrafenilporfina) puede dar el Compuesto **19-5**. El éster **19-5** puede ser hidrolizado al ácido **19-6** en condiciones estándar (p. ej., NaOH acuoso) y acoplamiento del ácido **19-6** con las aminas **19-7**, donde R^{c1} y R^{c2} pueden ser independientemente R^c, utilizando condiciones estándar de acoplamiento de amidas (p. ej., HATU o HOAt en presencia de una base de amina tal como *N,N*-diisopropiletilamina) pueden producir las amidas **19-8**. Alternativamente, la reducción del éster **19-5** con un reactivo adecuado (p. ej., LiAlH₄ o LiAlD₄) puede permitirse alcoholes **19-9**, donde V¹ puede ser H o D.

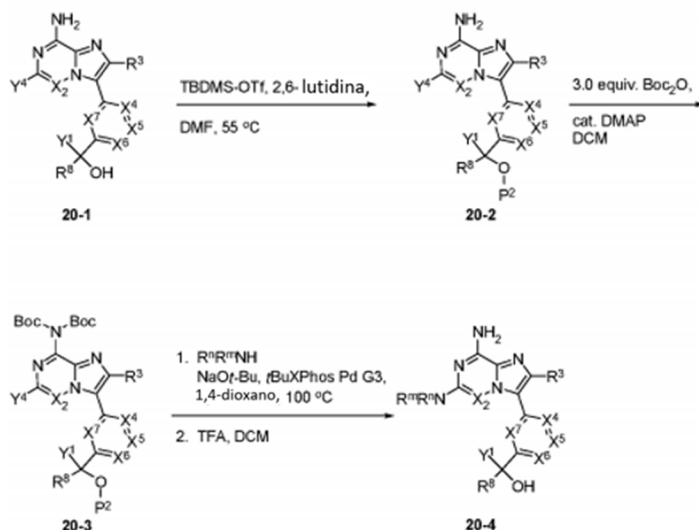
Esquema XIX.



[0267] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XX**. El resto de alcohol de estructura general **20-1** se puede proteger con un grupo protector adecuado (P²), tal como un grupo protector sililo (por ejemplo, *terc*-butildimetilsililo) para proporcionar el alcohol protegido **20-2**. El nitrógeno del núcleo de imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina puede protegerse con un grupo protector adecuado, tal como un grupo mono- o di-Boc para proporcionar **20-3**. El enlace C-N de **20-4** (p. ej., en donde R^m y Rⁿ pueden ser cada uno R^a) podrían construirse utilizando condiciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, tales como condiciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig (Buchwald, S.L., Ruiz-Castillo, P. Chem.Rev,2016, 116, 12564.; Messaoudi, S., et al. ACS Catal,2015, 5 (2), 1386.). Por ejemplo, **20-3** podría acoplarse con una amina, anilina, heteroanilina o amida en

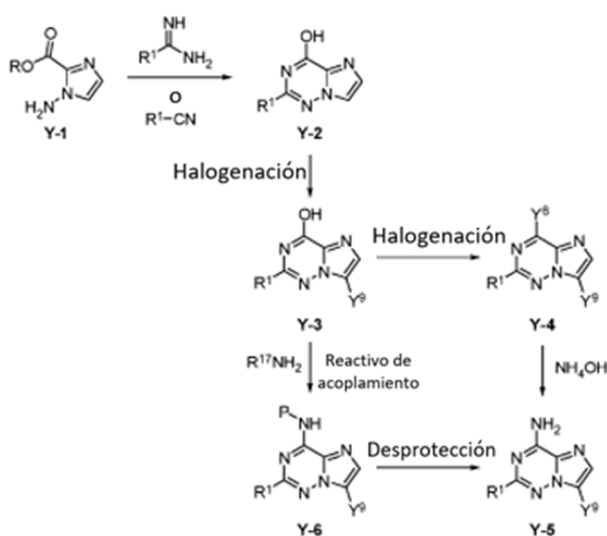
presencia de una base (Cs_2CO_3 , $\text{NaO } t\text{-Bu}$, *etc.*) y un catalizador, como paladio en combinación con un ligando de Buchwald o el uso de un sistema precatalizador de Buchwald. Después del acoplamiento de CN, los grupos protectores se pueden eliminar usando condiciones estándar secuencialmente o en un recipiente, como TFA/DCM o 4 N HCl en 1,4-dioxano para eliminar un alcohol protegido con sililo y heteroanilina protegida con Boc.

Esquema XX.



[0268] Los compuestos intermedios 1-1 (Esquema I) útiles para preparar compuestos de Fórmula (I), tales como los en que X^2 es N y de sustitución que varía en R^1 , se puede preparar a través del método mostrado en el Esquema Y. La condensación de Y-1 con una amidina a temperatura elevada (p. ej., 80 a 95°C) en un disolvente adecuado (p. ej., EtOH) proporciona intermedio bicíclico Y-2. Alternativamente, Y-1 se puede tratar con un nitrilo y ácido (p. ej., HCl) en un disolvente adecuado (p. ej., dioxano) a temperatura elevada (p. ej., 100 a 110°C) para producir Y-2. En algunos casos de ciclación, el uso de nitrilos requiere que la mezcla de reacción se haga básica en el segundo paso para facilitar la ciclación. Intermedio Y-2 puede ser halogenado con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2 o N-yodosuccinimida para dar haluro Y-3 en donde Y^9 es un grupo halo (p. ej., Cl, Br, o I). La halogenación deshidratante (p. ej., mediante el tratamiento con un reactivo como POCl_3 o POBr_3) puede producir el compuesto Y-4 en donde Y^6 es un halógeno (p. ej., Cl o Br). Sustitución aromática nucleófila del haluro de Y-4 con amoníaco (p. ej., usando solución ac. de NH_4OH) puede proporcionar intermedios Y-5, útiles para preparar compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, el intermedio Y-3 se puede condensar con una amina R^{17}NH_2 (p. ej., p-metoxibencilamina) con un reactivo de acoplamiento (p. ej., BOP) para dar el intermedio Y-6. La desprotección de Y-6 (p. ej., usando TFA) puede dar Y-5.

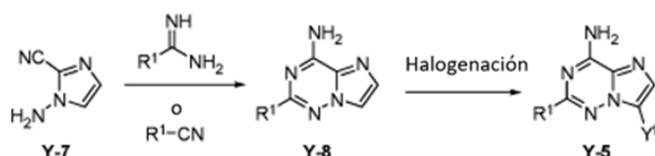
Esquema Y.



[0269] Alternativamente, los intermedios 1-1 (Esquema I) útiles para preparar compuestos de Fórmula (I), tales como en los que X^2 es N y de sustitución que varía en R^1 , se pueden preparar mediante el método mostrado en el Esquema

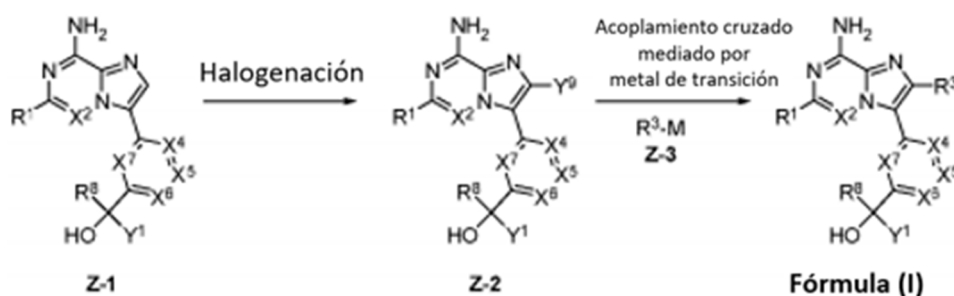
Y-B. La condensación de **Y-7** con una amidina a temperatura elevada (p. ej., de 80 a 95°C) en un disolvente adecuado (p. ej., EtOH) proporciona el intermedio bicíclico **Y-8**. Alternativamente, **Y-7** puede tratarse con un nitrilo y ácido (p. ej., HCl) en un disolvente adecuado (p. ej., dioxano) a temperatura elevada (p. ej., 100 a 110°C) para producir **Y-8**. En algunos casos de ciclación, el uso de nitrilos requiere que la mezcla de reacción se haga básica en el segundo paso para facilitar la ciclación. Intermedio **Y-8** se puede halogenar con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br₂ o N-yodosuccinimida para dar intermedios **Y-5**, útiles para preparar compuestos de Fórmula (I).

Esquema Y-B.



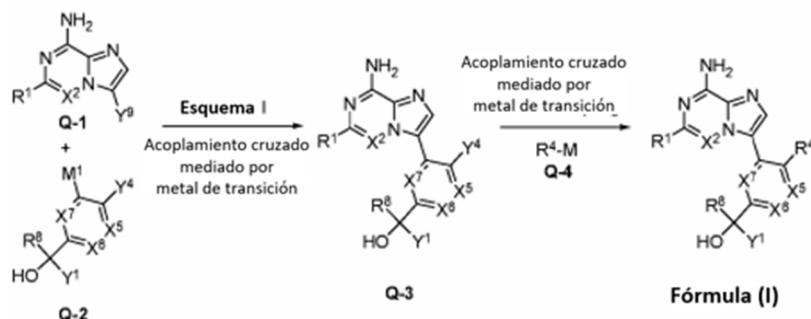
[0270] Los sustituyentes en R³ pueden introducirse siguiendo el procedimiento mostrado en el **Esquema Z**. Intermedio **Z-1** puede estar halogenado con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br₂ o N-yodosuccinimida para dar haluro **Z-2** donde Y⁹ es un grupo halo (p. ej., Cl, Br, o I). El grupo halo Y⁹ de **Z-2** se puede acoplar a R³-M (**Z-3**) (p. ej., M es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, Zn o Al) bajo condiciones estándar para Suzuki, Stille, Negishi y similares, en presencia de un catalizador de paladio, y cuando sea apropiado, una base, para producir compuestos de Fórmula (I).

Esquema Z.



[0271] Los sustituyentes en R⁴ pueden introducirse siguiendo el procedimiento descrito en el **Esquema Q**. El intermedio **Q-1** puede ser acoplado selectivamente con **Q-2** que lleva un sustituyente de halógeno Y⁴ (p. ej., Cl) para proporcionar intermedio **Q-3**. El grupo halo Y⁴ de **Q-3** se puede acoplar a R⁴-M (**Q-4**) (p. ej., M es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, Zn o Al) bajo condiciones estándar para Suzuki, Stille, Negishi y similares, en presencia de un catalizador de paladio y, cuando sea apropiado, una base, para producir compuestos de Fórmula (I), en donde X⁴ es CR⁴.

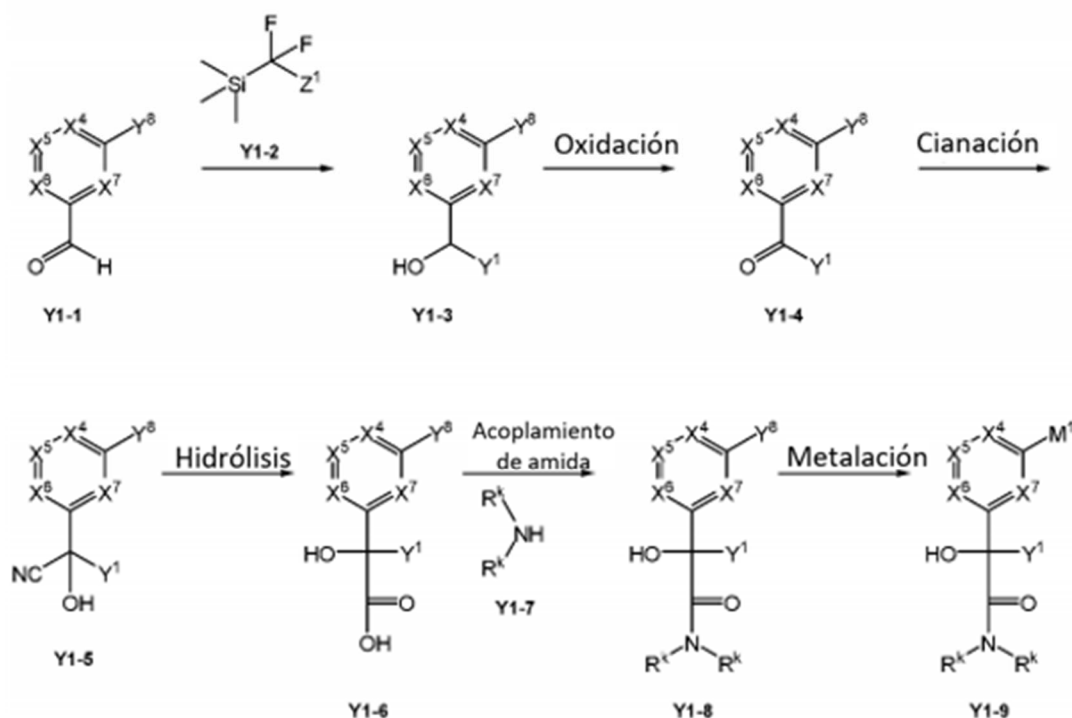
Esquema Q.



[0272] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema Y1**. Materiales de partida adecuados **Y1-1**, donde Y⁸ es un halógeno (p. ej., Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf o OMs), se pueden convertir con silano **Y1-2** donde Z¹ es un halógeno (p. ej., F o Br o H) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh₃ y DMPU) para dar el alcohol secundario **Y1-3** (p. ej., Y¹ es CF₃ o CHF₂). La oxidación del alcohol secundario **Y1-3** en condiciones estándar (p. ej., oxidación de Swern u oxidación de Dess-Martin) puede producir la cetona **Y1-4**. La cetona **Y1-4** se puede convertir en cianohidrina **Y1-5** en condiciones estándar (p. ej., en presencia de KCN, TMSCN y 18-corona-6). La cianohidrina **Y1-5** se puede

convertir en ácido carboxílico **Y1-6** en condiciones de hidrólisis ácida estándar (p. ej., HCl o HBr en agua (OR⁹. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 289 y 131)) o condiciones de hidrólisis básica estándar (p. ej., NaOH en agua (OR⁹. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 321)). El ácido carboxílico **Y1-6** se puede acoplar con la amina **Y1-7** en condiciones estándar de formación de amida (p. ej., conversión del ácido **Y1-6** en cloruro de ácido (p. ej., con cloruro de oxalilo) y condensando con la amina **Y1-7**) para dar la amida **Y1-8**. Alternativamente, la cianohidrina **Y1-5** se puede convertir directamente en la amida primaria **Y1-8** (donde R^k es H) con HCl concentrado y gas HCl (J. Med. Chem. 2003, 46, 2494-2501). El grupo Y⁸ de **Y1-8** se puede convertir en un metal apropiadamente sustituido **Y1-9** (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, o Zn) bajo condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como el complejo de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano y una base, como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en este documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **Y3-6** usando los métodos descritos en los esquemas de este documento (p. ej., **Esquema 1**).

Esquema Y1.



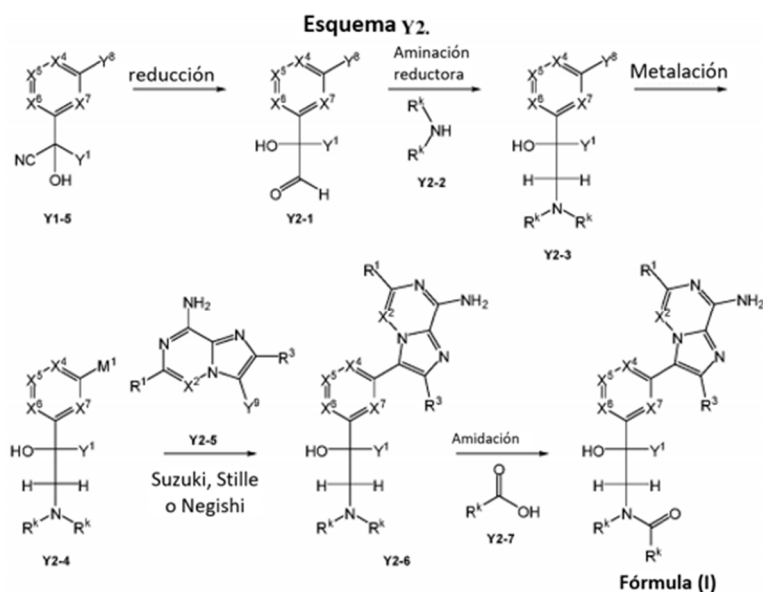
[0273] Los compuestos de **Fórmula (I)** también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema Y2**. La cianohidrina **Y1-5** (del esquema Y1) se puede convertir en aldehído **Y2-1** tras la reducción (p. ej., en presencia de un agente reductor como DIBAL-H (para una revisión, véase Synthesis 1975, 10, 617-630)). El aldehído **Y2-1** se puede convertir en la amina **Y2-3** en condiciones estándar de aminación reductora con la amina **Y2-2** y un agente reductor apropiado (p. ej., borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio). Alternativamente, cianohidrina **Y1-5** se puede reducir directamente a amina **Y2-3** donde R^k es hidrógeno bajo condiciones estándar (p. ej., LiAlH₄ en Et₂O). El grupo Y⁸ de **Y2-3** se puede convertir en un metal apropiadamente sustituido **Y2-4** (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, o Zn) bajo condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como el complejo de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio) y luego acoplado a **Y2-5** donde Y⁹ es un halógeno (p. ej., Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf o OMs) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como el complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano, y una base (p. ej., una base de carbonato, como carbonato de sodio o carbonato de potasio)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) para dar **Y2-6**. La amina **Y2-6** se puede acoplar con el ácido carboxílico **Y2-7** en condiciones estándar de formación de amida (p. ej., en presencia de un reactivo de acoplamiento, como HATU, y una amina, como diisopropiletilamina) para dar compuestos de **Fórmula (I)**.

5

10

15

20



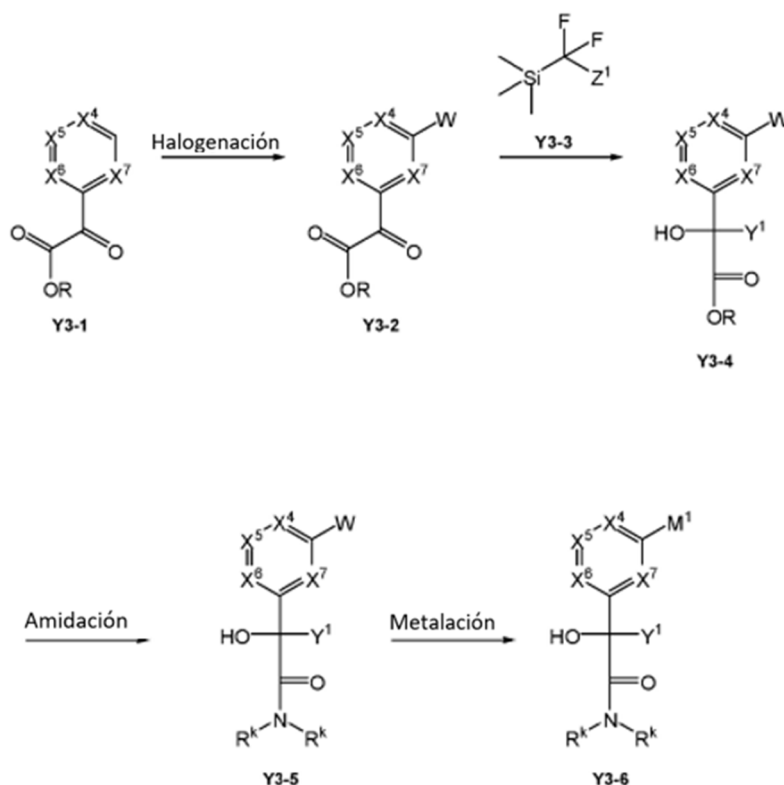
25

30

35

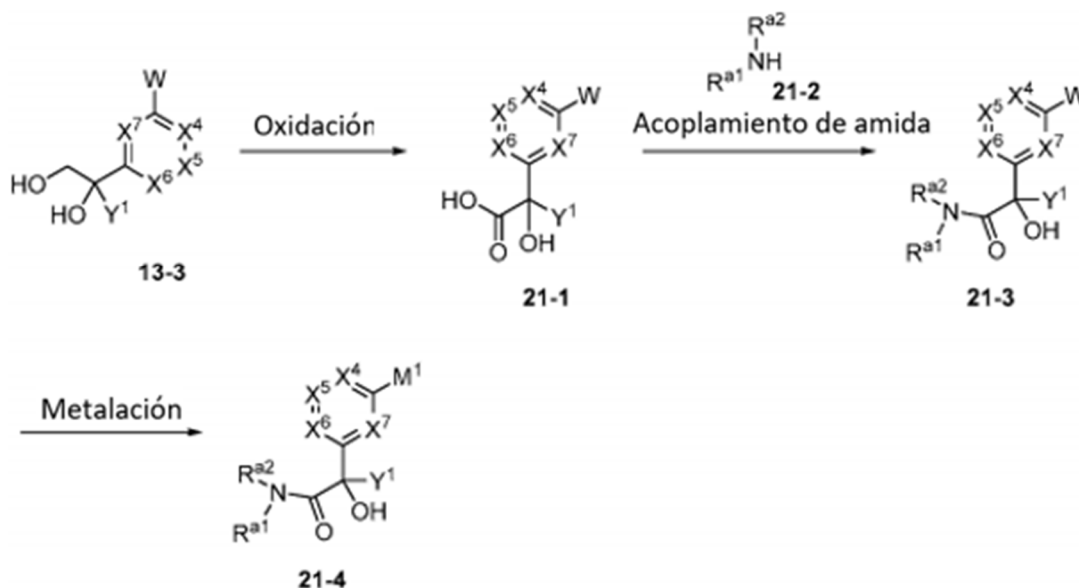
[0274] Los compuestos intermedios para preparar compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse como se muestra en el **Esquema Y3**. El cetoéster **Y3-1** puede halogenarse con reactivos adecuados, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida para dar **Y3-2** donde W es un grupo halo (p. ej., Cl, Br o I). La cetona **Y3-2** se puede convertir en alcohol terciario **Y3-4** con silano **Y3-3** donde Z¹ es un halógeno (p. ej., F o Br o H) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de TBAF o PPh₃ y DMPU). En algunos casos, Z¹ puede ser H en donde se puede formar un grupo CHF₂ (Y¹). Ester **Y3-4** se puede convertir en amida primaria (**Y3-5**, R^k es hidrógeno) bajo condiciones estándar (p. ej., amoníaco en metanol y opcionalmente una base, tal como carbonato de cesio) o amidas secundarias y terciarias (**Y3-5**) bajo condiciones estándar (p. ej., AlMe₃ y una amina apropiada NHR^kR^k, en donde cada R^k puede ser R^a). El grupo W de **Y3-5** se puede convertir en un metal **Y3-6** apropiadamente sustituido (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro; una base, como acetato de potasio; un catalizador de paladio, como tris (dibencilideneacetona) dipaladio(0); y opcionalmente un ligando, como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo). Los compuestos proporcionados en este documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios Y3-6 usando los métodos descritos en los esquemas de este documento (p. ej., **Esquema I**).

Esquema Y3.



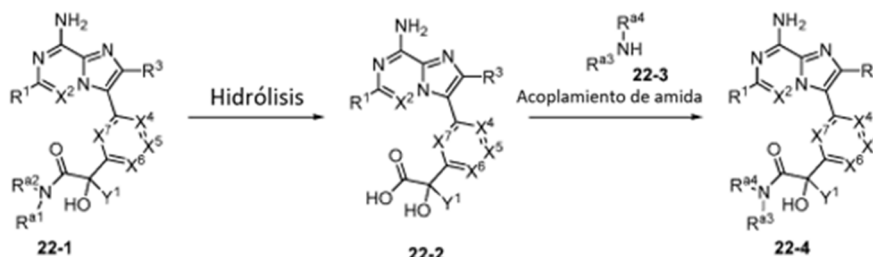
[0275] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XXI**. El diol **13-3** donde W es un halógeno (p. ej., Cl , Br o I) o pseudohalógeno (p. ej., OTf u OM) se puede oxidar en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un catalizador de metal de transición, como platino sobre carbono en presencia de una fuente de oxígeno, como aire) para dar ácido α -hidroxicarboxílico **21-1**. Acoplamiento del ácido **21-1** con amina **21-2** donde R^{a1} y R^{a2} puede ser independientemente R^a usando condiciones de acoplamiento de amida estándar (por ejemplo, la formación del cloruro de ácido con un reactivo apropiado, tal como cloruro de oxalilo, y posterior *in situ* inactivar con la amina **21-2**) puede producir la amida **21-3**. El grupo W de **21-3** se puede convertir en un metal **21-4** apropiadamente sustituido (p. ej., M^1 es $\text{B}(\text{OH})_2$, Bpin , BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro; una base, como acetato de potasio; un catalizador de paladio, como tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0); y opcionalmente un ligando, como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo). Los compuestos proporcionados en este documento se pueden sintetizar a partir de los intermedios **21-4** usando los métodos descritos en los esquemas de este documento (p. ej., **Esquema I**).

Esquema XXI.



[0276] Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XXII**. La hidrólisis de amida 22-1 donde R^{a1} y R^{a2} puede ser independientemente R^a bajo condiciones estándar (p. ej., calentando en presencia de HCl acuoso) puede dar el ácido 22-2. Acoplamiento del ácido 22-2 con amina 22-3 donde R^{a3} y R^{a4} puede ser independientemente R^a usando condiciones de acoplamiento de amida estándar (p. ej., la formación del cloruro de ácido con un reactivo apropiado, tal como cloruro de oxalilo, y posterior temple *in situ* con amina 22-3) puede producir la amida 22-4.

Esquema XXII.



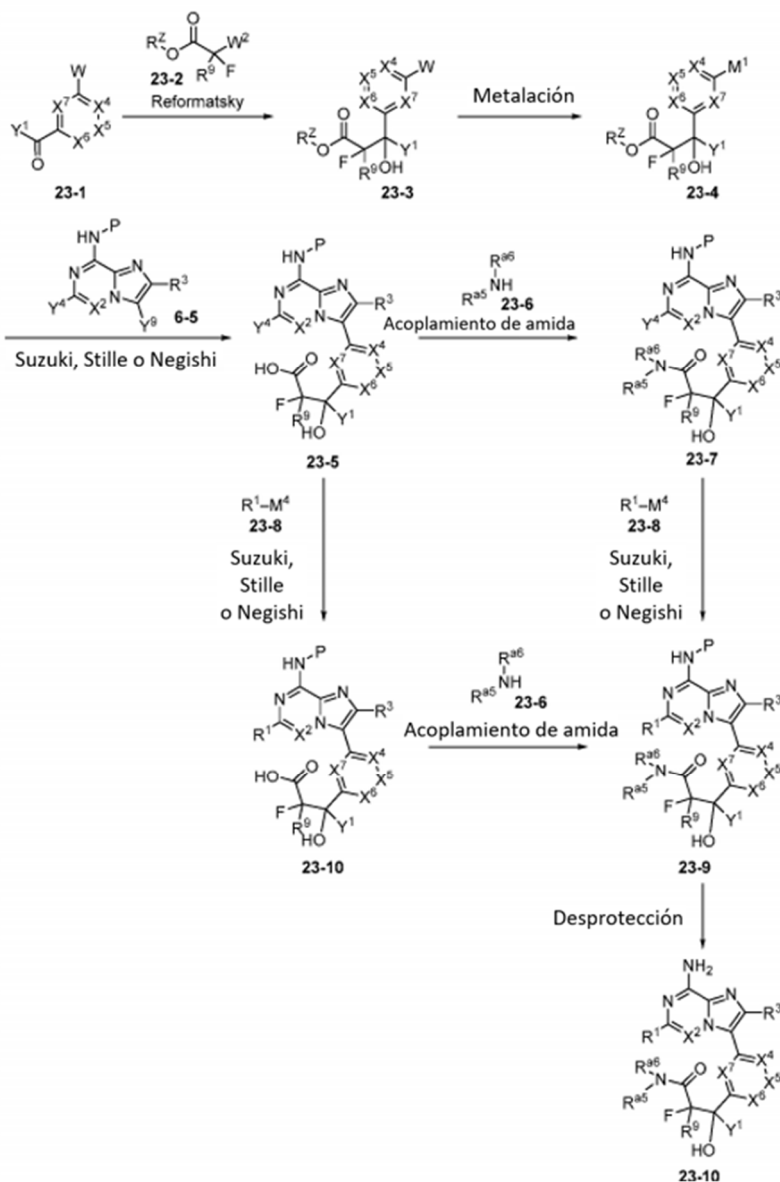
[0277] Los compuestos de Fórmula (I) también se puede preparar como se muestra en el **Esquema XXIII**. La cetona 23-1 donde W es halógeno (p. ej., Cl, Br o I) o un grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) se puede convertir en alcohol 23-3 mediante condiciones estándar de Reformatsky (p. ej., en presencia de un metal, tal como zinc o indio, y un α -haloéster 23-2 donde W^2 es halógeno (p. ej., Cl, Br, o I) y R^2 es un grupo alquilo C_{1-6}). El halo W (p. ej., Cl, Br o I) o grupo pseudohalo (p. ej., OTf u OM) del alcohol 23-3 se puede convertir en un metal sustituido apropiado 23-4 (p. ej., M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanilo)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base, tal como acetato de potasio). El bíciclo 6-5 opcionalmente protegido (p. ej., P = acetilo, *tert*-butoxicarbonilo o p-metoxibencilo) puede acoplarse con el metal 23-4 en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un paladio(0) catalizador, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto 23-5. En algunos casos, puede ser necesaria la hidrólisis posterior del éster ($-CO_2R^2$) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de una base como hidróxido de sodio o un ácido como HCl o ácido trifluoroacético) para dar el ácido 23-5. Acoplamiento del ácido 23-5 con aminas 23-6 donde R^{a5} y R^{a6} puede ser independientemente R^a , usando condiciones de acoplamiento de amida estándar (p. ej., en la presencia de un péptido de acoplamiento reactivo, tal como *N,N,N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio hexafluorofosfato, 71 5 y una base de amina, tal como *N,N*-diisopropiletilamina) pueden producir amida 23-7. El compuesto 23-7 se puede acoplar con el metal 23-8 en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto **23-9**.

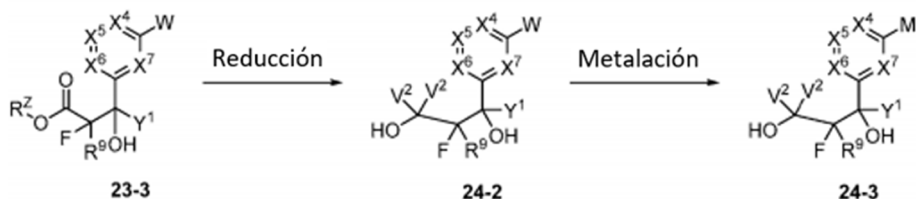
[0278] Alternativamente, el compuesto **23-5** puede acoplarse con el metal **23-8** en condiciones de Suzuki convencionales (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (p. ej., una base de carbonato)) o condiciones estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), para dar el compuesto **23-10**. Acoplamiento del ácido **23-10** con la amina **23-6** usando condiciones estándar de acoplamiento de amidas (p. ej., en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, como *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio y una base de amina, tal como *N,N*-diisopropiletilamina) pueden producir la amida **23-9**.

[0279] Después del acoplamiento, los grupos protectores elegidos opcionalmente se pueden eliminar en condiciones adecuadas para su eliminación que también son compatibles con la funcionalidad presente en **23-9** (p. ej., la exposición a HCl acuoso o ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto resultante **23-10**.

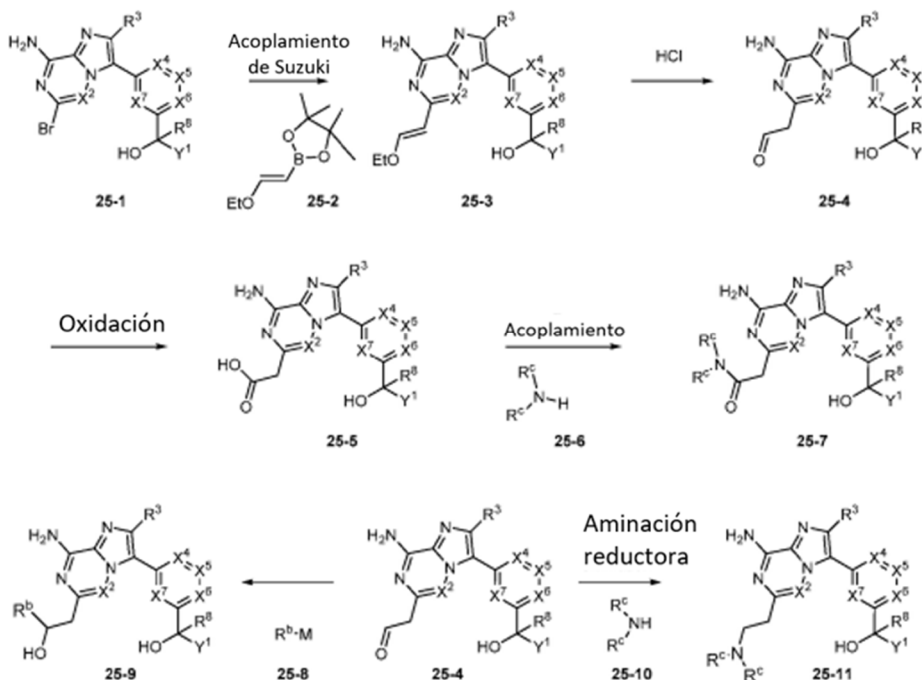
Esquema XXIII.



[0280] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el **Esquema XXIV**. El éster **23-3** donde W es un halógeno (p. ej., Cl, Br o I) o un pseudohalógeno (p. ej., OTf u OM) se puede reducir con un reactivo adecuado (p. ej., NaBH₄ o NaBD₄) para producir alcohol **24-2** donde V² puede ser H o D. El grupo W de **24-2** se puede convertir en un metal adecuadamente sustituido **24-3** (p. ej., M¹ es B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, o Zn) en condiciones estándar (p. ej., en presencia de un reactivo de diboro como bis(pinacolato)diboro; una base, como acetato de potasio; y un catalizador de paladio, como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano). Los compuestos proporcionados en la presente se pueden sintetizar a partir de los intermedios **24-3** usando los métodos descritos en los esquemas de la presente memoria (p. ej., **Esquema I**).

Esquema XXIV.

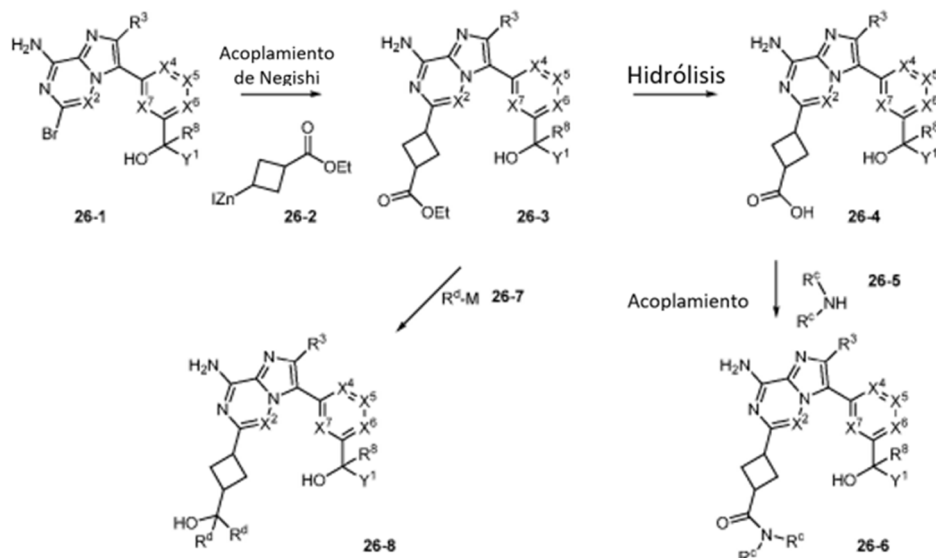
[0281] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XXV**. Por ejemplo, el bromuro **25-1** se puede convertir en vinil éter **25-3** en condiciones estándar para el acoplamiento de Suzuki o Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, y un organoborano u organocinc tal como **25-2**). El éter vinílico **25-3** se puede convertir en aldehído **25-4** bajo tratamiento de ácido (p. ej., en presencia de HCl en THF). Aldehído **25-4** puede ser convertido a ácido carboxílico **25-5** en condiciones estándar de oxidación Pinnick (p. ej., en presencia de NaClO₂ y 2-metil-2-butenol). El ácido **25-5** se puede convertir en amida **25-7** usando condiciones estándar de síntesis de amida (p. ej., acoplamiento de **25-5** con amina **25-6** usando reactivo de acoplamiento como HATU). El aldehído **25-4** también se puede convertir en alcohol **25-9** utilizando la adición de nucleófilos (p. ej., en presencia de organomagnesio u organolitio como el reactivo de Grignard). El aldehído **25-4** también se puede convertir en la amina **25-11** en condiciones estándar para la aminación reductora (p. ej., en presencia de una amina como **25-10** y un reactivo reductor como NaBH(OAc)₃).

Esquema XXV.

[0282] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XXVI**. Por ejemplo, el bromuro **26-1** se puede convertir en el éster **26-3** en condiciones de acoplamiento de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) dicloruro y un organocinc tal como **26-2**). El éster **26-3** se

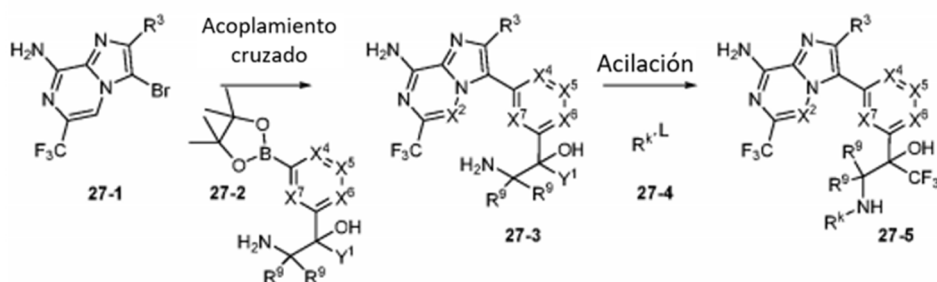
puede convertir en ácido carboxílico **26-4** en condiciones de hidrólisis (p. ej., en presencia de agua y una base como LiOH). El ácido **26-4** se puede convertir en amida **26-6** usando condiciones estándar de síntesis de amida (p. ej., acoplamiento de **26-5** con amina **26-6** usando reactivo de acoplamiento como HATU). El éster **26-3** también puede convertirse en alcohol **26-8** utilizando adición nucleofílica (p. ej., en presencia de organomagnesio u organolitio tal como reactivo de Grignard).

Esquema XXVI.



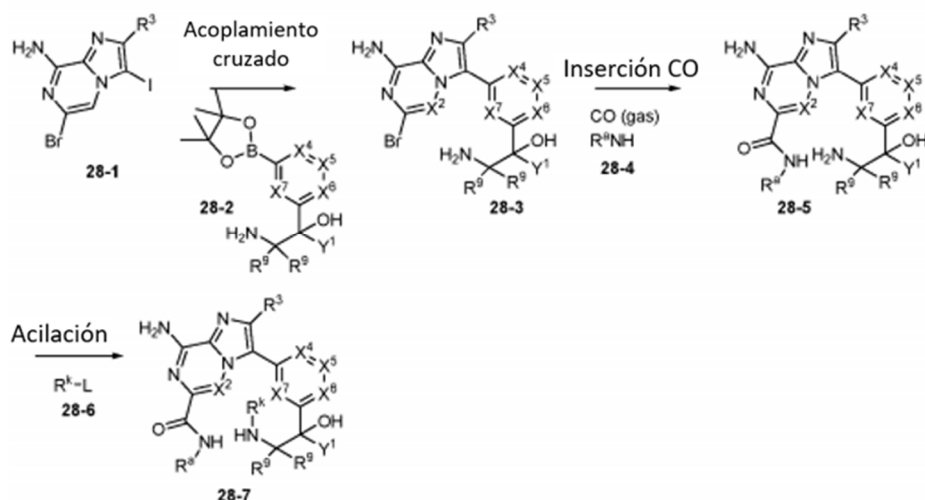
[0283] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el Esquema XXVII. Por ejemplo, el bromuro **27-1** se puede convertir en la amina **27-3** en condiciones estándar para el acoplamiento de Suzuki o Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, y un organoborano u organocinc tal como **27-2**). La amina **27-3** se puede convertir en la amida **27-5** usando condiciones de acilación estándar (p. ej., acoplamiento de la amina **27-3** con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento como HATU).

Esquema XXVII.



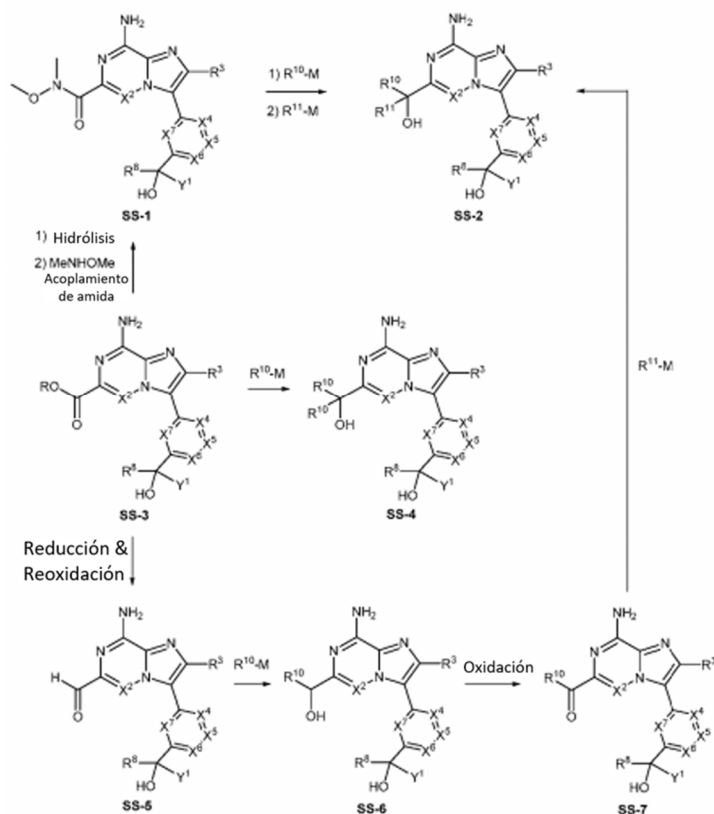
[0284] Los intermedios para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar como se muestra en el Esquema XXVIII. Por ejemplo, el yoduro **28-1** se puede convertir en aminobromuro **28-3** en condiciones estándar para el acoplamiento de Suzuki o Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, y un organoborano u organocinc tal como **28-2**). El aminobromuro se puede convertir en amino amida **28-5** en condiciones de carbonilación (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio, como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, monóxido de carbono y amina **28-4**). La amino amida **28-5** se puede convertir en bis-amida **28-7** usando condiciones estándar de síntesis de amida (p. ej., acoplamiento de **28-5** con ácido carboxílico **28-6** usando reactivo de acoplamiento tal como HATU). Amino amida **28-5** se puede convertir en la amida **28-7** usando condiciones de acilación estándar (p. ej., acoplamiento de la amina **28-5** con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento tal como HATU).

Esquema XXVIII.



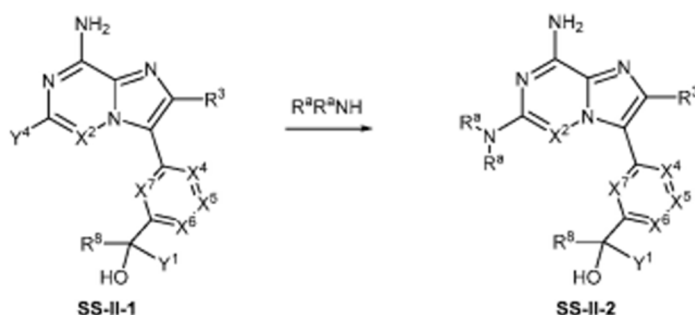
[0285] Los compuestos de **Fórmula (I)** en donde R^1 es un alquilo sustituido con hidroxilo se pueden preparar como se muestra en el **Esquema XXIX**. El éster **SS-3** se puede hidrolizar en condiciones estándar para la hidrólisis (p. ej., LiOH o NaOH en agua con un codisolvente como THF o MeOH) para proporcionar un ácido carboxílico, que se puede acoplar con *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones de acoplamiento de amida estándar (p. ej., HATU y *N,N*-diisopropiletilamina) para producir la amida **SS-1** de Weinreb. Amida de Weinreb **SS-1** puede hacerse reaccionar con dos nucleófilos diferentes secuencialmente (p. ej., $R^{10}-M$ y $R^{11}-M$ son reactivos de Grignard o reactivos de alquilo-litio) para proporcionar **SS-2**. Alternativamente, la reacción de **SS-3** con un exceso de un reactivo nucleófilo ($R^{10}-M$) puede proporcionar **SS-4** en donde ambos grupos R (R^{10}) son iguales. Otro método para preparar **SS-2** en donde R^{10} y R^{11} son diferentes se muestra en el **Esquema XXIX**. El éster **SS-3** se puede convertir en un aldehído por reducción al alcohol usando un agente reductor adecuado (p. ej., $LiAlH_4$), seguido de oxidación (p. ej., con periodinano de Dess-Martin) al aldehído **SS-5**. Aldehído **SS-5** se puede tratar con un nucleófilo adecuado, $R^{10}-M$ para producir alcohol secundario, **SS-6**. El alcohol **SS-6** se puede oxidar a la cetona **SS-7** (p. ej., con periodinano de Dess-Martin), que se puede tratar con un segundo nucleófilo, $R^{11}-M$, para producir **SS-2**. En algunas formas de realización, R^{10} y/o R^{11} son independientemente R^a .

Esquema XXIX.



[0286] Los compuestos de **Fórmula (I)** en donde R^1 es un heterociclo enlazado a N se puede preparar como se muestra en el **Esquema XXX**. El intermedio **SS-II-1**, en donde Y^4 es un grupo saliente adecuado, como halógeno (p. ej., Cl o Br), se puede hacer reaccionar con una amina (R^aR^bNH , donde cada R^a se selecciona independientemente) bajo condiciones S_NAr (p. ej., calentamiento en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3), para producir el compuesto **SS-II-2**.

Esquema XXX.



[0287] Las reacciones para la preparación de compuestos descritos en este documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, (p. ej., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente). Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para un paso de reacción particular.

[0288] Las expresiones "temperatura ambiente" o "temperatura de habitación" o "TA" como se usa aquí, se entiende en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en donde la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

[0289] La preparación de los compuestos descritos en este documento puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

[0290] Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos como cromatografía líquida de rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopia de masas (CLEM) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, que incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía de sílice en fase normal.

Métodos de uso

[0291] Los compuestos, sales o estereoisómeros de los mismos descritos en el presente documento inhiben la actividad de PI3K γ quinasa. Por consiguiente, los compuestos, sales o estereoisómeros descritos en el presente documento se pueden usar en métodos para inhibir la quinasa PI3K γ poniendo en contacto la quinasa con uno cualquiera o más de los compuestos, sales o composiciones descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos o sales pueden usarse en métodos para inhibir la actividad de PI3K γ en un individuo/paciente que necesite la inhibición administrando una cantidad eficaz de un compuesto o sal de los descritos en este documento. En algunas formas de realización, modular es inhibidor. En algunas formas de realización, el contacto es *in vivo*. En algunas formas de realización, el contacto es *ex vivo*. Ventajosamente, los compuestos descritos en el presente documento demuestran una mejor eficacia y perfiles favorables de seguridad y toxicidad en estudios con animales.

[0292] En algunas formas de realización, la PI3K γ incluye una mutación. Una mutación puede ser el reemplazo de un aminoácido por otro o la eliminación de uno o más aminoácidos. En tales realizaciones, la mutación puede estar presente en el dominio quinasa de PI3K γ .

[0293] En algunas formas de realización, el compuesto o sal inhibe adicionalmente PI3K δ .

[0294] Los compuestos o sales descritos en este documento pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto se une o inhibe PI3K γ con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación son inhibidores selectivos de PI3K γ sobre PI3K δ , PI3K α y PI3K β . En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación son inhibidores selectivos de PI3K γ sobre PI3K α y PI3K β . En algunas formas de realización, la selectividad puede ser de al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, en o 20 veces con respecto a PI3K δ según se mide mediante los ensayos descritos en este documento. En algunas formas de realización, la selectividad se puede probar a la concentración de 2 μM ATP de cada enzima. En algunas formas de realización, la selectividad de los compuestos de la divulgación se puede determinar mediante ensayos celulares asociados con la actividad quinasa de PI3K particular.

[0295] Otro aspecto de la presente divulgación pertenece a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a quinasa PI3K γ en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente divulgación o una composición farmacéutica de los mismos. Una enfermedad o trastorno asociado a PI3K γ puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de PI3K γ , incluida la sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales.

[0296] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune o trastorno, cáncer, enfermedad cardiovascular, o una enfermedad neurodegenerativa.

[0297] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es cáncer de pulmón (p. ej., células de cáncer de pulmón no pequeñas), melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de color, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer gástrico o sarcoma. En algunas formas de realización, el sarcoma es tumor de Askin, sarcoma botriode, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de la parte blanda, angiosarcoma, filodes de cistosarcoma, dermatofibrosarcoma protuberante, tumor de células pequeñas redondas, sarcoma epiteliode desmoide, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfosarcoma, tumor de la vaina del nervio periférico maligno (MPM), sarcoma pleural del nervio periférico (MPM), sarcoma pleural no diferenciado.

[0298] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es mesotelioma o adenocarcinoma. En algunas

formas de realización, la enfermedad o trastorno es mesotelioma. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es el adenocarcinoma.

[0299] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es la leucemia mieloide aguda (p. ej., leucemia aguda monocítica), linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica activa de células T (LLA-T), linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica granular grande, neoplasia de células T madura (periférica) (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) o linfoma linfoblástico. En algunas formas de realización, la neoplasia de células T madura (periférica) (PTCL) es leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma naplástico de células grandes (células de tipo T), linfoma de células T de tipo enteropatía, leucemia/linfoma de células T del adulto o linfoma de células T angioinmunoblástico. En algunas formas de realización, el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es ALCL sistémico o ALCL cutáneo primario.

[0300] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es el linfoma de Burkitt, leucemia aguda mieloblástica, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, linfoma linfoplasmocítico, linfoma extraganglionar de la zona marginal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma de tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, linfoma de células B grandes, linfoma de derrame, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o linfoma difuso de células B grandes.

[0301] Las MDSC (células supresoras derivadas de mieloides) son un grupo heterogéneo de células inmunes del linaje mieloide (una familia de células que se originan a partir de células madre de la médula ósea). Las MDSC se expanden fuertemente en situaciones patológicas como infecciones crónicas y cáncer, como resultado de una hematopoyesis alterada. Las MDSC se discriminan de otros tipos de células mieloides en las que poseen fuertes actividades inmunosupresoras en lugar de propiedades inmunoestimuladoras. Al igual que otras células mieloides, las MDSC interactúan con otros tipos de células inmunitarias, incluidas las células T, las células dendríticas, los macrófagos y las células asesinas naturales para regular sus funciones. En algunas formas de realización, los compuestos, etc. descritos en este documento pueden usarse en métodos relacionados con tejido canceroso (p. ej., tumores) con alta infiltración de MDSC, incluidos tumores sólidos con alto nivel basal de macrófagos y/o infiltración de MDSC.

[0302] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma linfoma folicular, linfoplasmaplasmal linfoma de zona marginal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma de tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma de derrame primario de zona esplénica grande, Linfoma de células B, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) o linfoma difuso de células B grandes.

[0303] En algunas formas de realización, el linfoma no Hodgkin (NHL) es una NHL recaída, NHL refractario, LNH folicular recurrente, NHL indolente (iNHL), o NHL agresivo (aNHL).

[0304] En algunas formas de realización, el linfoma de células B grandes difuso es linfoma de células grandes B difuso activado de células B (ABC), o linfoma de células grandes B difuso de células B centrales germinales (GCB).

[0305] En algunas formas de realización, el linfoma de Burkitt es un linfoma de Burkitt endémico, linfoma de Burkitt esporádico, o linfoma de tipo Burkitt.

[0306] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, asma, alergia (p. ej., rinitis alérgica), pancreatitis, psoriasis, anafilaxia, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa), trombosis, meningitis, encefalitis, retinopatía diabética, hipertrofia prostática benigna, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, osteoartritis, reestenosis o aterosclerosis.

[0307] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, presión arterial elevada, isquemia, isquemia-reperusión, la vasoconstricción, la anemia (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica o anemia pura de glóbulos rojos), infección bacteriana, infección viral, rechazo del injerto, enfermedad renal, fibrosis por choque anafiláctico, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, enfermedad de injerto contra huésped, alogénico o trasplante xenogénico, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), fibrosis pulmonar idiopática, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa.

[0308] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la presión arterial elevada, isquemia, isquemia-reperusión, la vasoconstricción, la anemia (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, o anemia pura de glóbulos rojos), infección bacteriana, infección viral, rechazo del injerto, enfermedad renal, fibrosis por choque anafiláctico, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, rechazo del injerto, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), autoinmune anemia hemolítica, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa.

[0309] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, trauma del sistema nervioso central, o un derrame cerebral.

[0310] En algunas formas de realización, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) es ITP recaído o ITP refractario.

[0311] En algunas formas de realización, la vasculitis es la enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), arteritis de Takayasu, enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis mixta por crioglobulinemia (esencial o inducida por el virus de la hepatitis C (VHC)), púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), vasculitis por hipersensibilidad, poliangeítis microscópica, enfermedad de Wegener granulomatosis o vasculitis sistémica asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AASV).

[0312] La presente divulgación proporciona además un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0313] La presente descripción proporciona además el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0314] Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una PI3K con un compuesto de la divulgación incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación a un individuo o paciente, como un ser humano, que tiene una PI3K, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la divulgación en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la PI3K.

[0315] Se cree que los compuestos de la presente divulgación como se proporciona aquí (p. ej., compuestos de **Fórmula (I)**, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) o cualquiera de las realizaciones de los mismos, pueden poseer perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, metabolismo y propiedades farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las propiedades biofarmacéuticas apropiadas está dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica, por ejemplo, la determinación de la citotoxicidad en las células o la inhibición de ciertas dianas o canales para determinar la toxicidad potencial.

[0316] Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" o "individuo", utilizado de forma intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente humanos.

[0317] Tal como se utiliza aquí, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

[0318] Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se puede referir a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

[0319] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en este documento; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

*Terapias de combinación*I. Terapias de puntos de control inmunitarios

[0320] En algunas formas de realización, los inhibidores de PI3K γ proporcionados en este documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios para el tratamiento del cáncer como se describe en este documento. En una forma de realización, la combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios como se describe en el presente documento puede usarse para el tratamiento del melanoma. Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocida como 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control estimulante seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control inhibidora seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación proporcionados en este documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

[0321] En algunas formas de realización, los inhibidores de PI3K γ proporcionados en este documento pueden usarse en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de control inmunes, por ejemplo, OX40, CD27, OX40, GITR, y CD137 (también conocido como el 4-1BB).

[0322] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1, o anticuerpo anti-CTLA-4.

[0323] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 o AMP-224. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro(s) agente(s) anti-cáncer incluyen anticuerpos terapéuticos tales como 41BB (p. ej. urelumab, utomilumab).

[0324] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

[0325] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. En algunas formas de realización, el anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

[0326] En algunas formas de realización, el inhibidor es MCLA-145.

[0327] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, o CP-675,206.

[0328] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525 o INCAGN2385.

[0329] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

[0330] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 o MEDI1873.

[0331] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un agonista de OX40, por ejemplo, anticuerpo agonista OX40 o proteína de fusión OX40L. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 o BMS-986178. En algunas formas de realización, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

[0332] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de CD20, por ejemplo, un anticuerpo antiCD20. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

5 **[0333]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas formas de realización, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor β de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF.

10 **[0334]** En algunas formas de realización, los inhibidores de PI3K γ proporcionados en este documento pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de la enzima metabólica. En algunas formas de realización, el inhibidor de la enzima metabólica es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196.

15 **[0335]** Como se dispone a lo largo de este documento, los adicionales compuestos, inhibidores, agentes, etc. se pueden combinar con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o se puede administrar simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

II. Terapias contra el cáncer

20 **[0336]** El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzima/proteína/receptor, que muestren diferentes preferencias en las dianas de las que modulan las actividades, para tratar tales afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización determinada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

25 **[0337]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de la enzima/proteína/receptor o una o más terapias para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer. Los ejemplos de enfermedades e indicaciones tratables con terapias de combinación incluyen las que se describen en el presente documento. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, como cánceres de sangre.

30 **[0338]** Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, agentes de inmuno-oncología, inhibidores de enzimas metabólicas, inhibidores de los receptores de quimioquinas, e inhibidores de fosfatasa, así como terapias dirigidas tales como inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF y FAK como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399. Se pueden usar otros agentes tales como anticuerpos terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a PI3K. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

40 **[0339]** Por ejemplo, los compuestos como se describe aquí se puede combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades o trastornos descritos en el presente documento: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, 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 y B-Raf. Los ejemplos no limitantes de inhibidores que se pueden combinar con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades y trastornos descritos en este documento incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (p. ej., epacadostat, NLG919 o BMS-986205), un inhibidor de LSD1 (p. ej., INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (p. ej., INCB50797 e INCB50465), un inhibidor de Pim, un inhibidor de CSFIR, un receptor de tirosina quinasas de TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, inhibidores de bromo y miembros extra terminales de la familia (p. ej., inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET tales como INCB54329 e INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos.

60 **[0340]** En algunas formas de realización, el compuesto o sal descritos en este documento se administra con un inhibidor de PI3K δ . En algunas formas de realización, el compuesto o la sal descritos en el presente documento se administra con un inhibidor de JAK. En algunas formas de realización, el compuesto o la sal descritos en el presente documento se administra con un inhibidor de JAK1 o JAK2 (p. ej., baricitinib o ruxolitinib). En algunas formas de realización, el compuesto o la sal descritos en este documento se administra con un inhibidor de JAK1. En algunas formas de realización, el compuesto o la sal descritos en este documento se administra con un inhibidor de JAK1, que es selectivo sobre JAK2.

65 **[0341]** Los anticuerpos de ejemplo para su uso en terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a Trastuzumab

(p. ej., anti-HER2), Ranibizumab (p. ej., anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, por ejemplo, anti-VEGF, Panitumumab (p. ej., anti-VEGF). EGFR), Cetuximab (p. ej., anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

[0342] Uno o más de los siguientes agentes pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente descripción y se presentan como lista no limitativa: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, R11577336, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), anticuerpos contra EGFR, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromanina, trietilenmelamina trietilentioposforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, ELOXATIN™ (oxaliplatino), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactirubicina, mordicidinomicina, desoxicofornicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17.alfa.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisololgestolustina, triamidaproximadamente acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiaurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, drolobastilmelamina, tosomaxina), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (tríóxido de arsénico), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfímero, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, (alemtuzumab), clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacetabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101.731.

[0343] Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con otros métodos de tratamiento de cánceres, por ejemplo por la quimioterapia, la terapia de irradiación, el tratamiento dirigido al tumor, la terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citocinas (p. ej., Interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia de células T adoptivas, agonistas del receptor Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluyendo talidomida o inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos contra el cáncer, tales como quimioterapéuticos. Los quimioterapéuticos de ejemplo incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, tríóxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina oral, bortezom-venosa, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexamazobustina, docetabustina, docetarabina fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, iopatinibamicina, interferina ditosilato, lenalidomida, letrozol e, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, fenpropionato, nelarabina, nofetumomabtaxina, olaparinarparum, pegastinoparina, pegrasamida, pagasexina pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, estreptozocina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, thiogua nueve, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib y zoledronato.

[0344] Los ejemplos adicionales de agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, Bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina que daña el ADN, y similares.

[0345] Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

[0346] Los inhibidores de Bcr-Abl de ejemplo incluyen mesilato de imatinib (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, y sales farmacéuticamente aceptables. Otro ejemplo de inhibidores de Bcr-Abl adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en la patente de EE. UU. N° 5,521,184, WO 04/005281 y US Ser. N° 60/578,491.

[0347] Ejemplos de inhibidores adecuados Flt-3 incluyen midostaurina, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleato, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 y ASP2215, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

[0348] Los ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen dabrafenib, sorafenib y vemurafenib, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

[0349] Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 y

GSK2256098, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

5 **[0350]** En algunas formas de realización, los compuestos de la descripción se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa incluyendo imatinib, en particular para el tratamiento de pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasa.

10 **[0351]** En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbar sus efectos tóxicos. En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con un quimioterapéutico proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen inhibidores de quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas formas de realización, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas formas de realización, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM). Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de PI3K de la presente divulgación con un agente adicional.

25 **[0352]** En algunas formas de realización, los compuestos de la descripción se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de JAK o PI3Kδ.

[0353] Los agentes se pueden combinar con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

30 **[0354]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores o una o más terapias para el tratamiento de infecciones. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones por hongos o infecciones por parásitos.

35 **[0355]** En algunas formas de realización, un ejemplo de corticosteroides como la dexametasona se administra a un paciente en combinación con los compuestos de la descripción, donde se administra la dexametasona de forma intermitente en lugar de continua.

40 **[0356]** Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describen en el presente documento, o sales de los mismos se pueden combinar con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, tumor purificado antígenos (incluidas proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes. Los ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

45 **[0357]** Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describen en el presente documento, o sales de los mismos se pueden utilizar en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento de cáncer. En algunas formas de realización, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas formas de realización, las vacunas tumorales incluyen las proteínas de virus implicadas en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con antígenos específicos de tumores tales como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, un compuesto según se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o sus sales se pueden combinar con la inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

60 **[0358]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos bispecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan receptor alfa Fe o gamma Fe a células tumorales. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmune del huésped.

65 **[0359]** En algunas formas de realización adicionales, las combinaciones de los compuestos de la divulgación con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre. Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con

el trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

[0360] Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describen en el presente documento, o sales de los mismos pueden usarse en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los que las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a VIH, Hepatitis (A, B y C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

[0361] Infecciones que causan los virus tratables por los métodos de la presente descripción incluyen, pero no son límite a virus del papiloma humano, influenza, hepatitis A, B, virus C o D, adenovirus, poxvirus, herpes simplex virus, citomegalovirus humanos, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

[0362] Las bacterias patógenas que causan infecciones tratables mediante procedimientos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a clamidia, bacterias Rickettsia, micobacterias, estafilococos, estreptococos, pneumonococci, meningococos y conococci, Klebsiella, Proteus, Serratia, Pseudomonas, Legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

[0363] Los hongos patógenos que causan infecciones tratables mediante procedimientos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), género Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum. Los parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii y Nippostrongylus brasiliensis.

[0364] Los expertos en la técnica conocen métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

[0365] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la divulgación se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

[0366] Esta descripción también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. Al preparar las composiciones de la divulgación, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles. (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0367] En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente

insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

[0368] Los compuestos de la divulgación pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la divulgación pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la aplicación internacional N° WO 2002/000196.

[0369] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como metil-y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la divulgación se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

[0370] Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0371] En algunas formas de realización, las composiciones de la divulgación contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto incluye composiciones que contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 10 a aproximadamente 15, aproximadamente 15 a aproximadamente 20, aproximadamente 20 a aproximadamente 25, aproximadamente 25 a aproximadamente 30, aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

[0372] En algunas formas de realización, las composiciones de la divulgación contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto incluye composiciones que contienen aproximadamente 50 a aproximadamente 100, aproximadamente 100 a aproximadamente 150, aproximadamente 150 a aproximadamente 200, aproximadamente 200 a aproximadamente 250, aproximadamente 250 a aproximadamente 300, aproximadamente 350 a aproximadamente 400, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

[0373] En algunas formas de realización, las composiciones de la divulgación contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto incluye composiciones que contienen aproximadamente 500 a aproximadamente 550, aproximadamente 550 a aproximadamente 600, aproximadamente 600 a aproximadamente 650, aproximadamente 650 a aproximadamente 700, aproximadamente 700 a aproximadamente 750, aproximadamente 750 a aproximadamente 800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850, de aproximadamente 850 a aproximadamente 900, de aproximadamente 900 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

[0374] Se pueden usar dosificaciones similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos de la divulgación.

[0375] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

[0376] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

[0377] Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando el último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una

[0378] Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0379] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una mascarilla, tienda de campaña o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

[0380] Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquilo éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de PEG-glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, de forma adecuada en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la divulgación. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

[0381] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando así como del juicio del médico que lo atiende, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

[0382] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y lo más preferiblemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0383] La dosis terapéutica de un compuesto de la presente divulgación pueden variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosis, características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas

de sistemas de ensayo de modelos animales o *in vitro*.

[0384] Las composiciones de la divulgación pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, un esteroide, un compuesto anti-inflamatorio, o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran en este documento.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

[0385] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos marcados de la divulgación (radiomarcado, marcado con fluorescencia, etc.) que serían útiles no sólo en las técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de PI3K por inhibición de la unión de un compuesto marcado. La sustitución de uno o más de los átomos de los compuestos de la presente divulgación también puede ser útil para generar ADME (adsorción, distribución, metabolismo y excreción) diferenciado. Por consiguiente, la presente divulgación incluye ensayos de PI3K que contienen dichos compuestos marcados o sustituidos.

[0386] La presente descripción incluye además compuestos marcados con isótopos de la divulgación. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la divulgación en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente divulgación incluyen pero no se limitan a ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden ser reemplazados por átomos de deuterio (p. ej., uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} de Fórmula (I) puede estar opcionalmente sustituido con átomos de deuterio, como $-\text{CD}_3$ siendo sustituidos por $-\text{CH}_3$). En algunas formas de realización, los grupos alquilo de las Fórmulas descritas (p. ej., Fórmula (I), (II), etc.), pueden perdeuterarse.

[0387] Uno o más átomos constituyentes de los compuestos presentados en este documento pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas formas de realización, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto presentado en este documento pueden ser reemplazados o sustituidos por deuterio (p. ej., uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} pueden ser reemplazados por átomos de deuterio, tales como $-\text{CD}_3$ sustituido para $-\text{CH}_3$). En algunas formas de realización, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye 1,1-2, 1-3, 1-4, 1-5 o 1-6 átomos de deuterio. En algunas formas de realización, todos los átomos de hidrógeno de un compuesto pueden reemplazarse o sustituirse por átomos de deuterio.

[0388] En algunas formas de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de cualquiera de los sustituyentes alquilo, alqueno, alquino, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o los grupos de enlace-alquilo C_{1-6} , alqueno, alquino y alquino, como se describe en el presente documento, están cada uno opcionalmente reemplazados por un átomo de deuterio.

[0389] Los métodos sintéticos para la inclusión de isótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (New York, NY, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange de Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labeling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Se pueden utilizar compuestos marcados isotópicamente en varios estudios tales como espectroscopia de RMN, experimentos de metabolismo y/o ensayos.

[0390] La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias (véase, por ejemplo, A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). En particular, la sustitución en uno o más sitios de metabolismo pueden proporcionar una o más de las ventajas terapéuticas.

[0391] El radionúclido que se incorpora en los compuestos marcados radioactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competición y marcaje de PI3K *in vitro*, pueden ser útiles compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S . Para aplicaciones de imágenes de radio ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br pueden ser útiles.

[0392] Se entiende que un "compuesto marcado" "radio-marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas formas de realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

[0393] La presente descripción puede incluir, además, métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la divulgación. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son

bien conocidos en la técnica, y un experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la divulgación.

[0394] Un compuesto marcado de la divulgación se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a una PI3K controlando su variación de concentración cuando entra en contacto con la PI3K, mediante el seguimiento del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una PI3K (es decir, un compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la PI3K se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

[0395] La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a PI3K, como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea en forma de encartes o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

[0396] La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de PI3Ky según al menos un ensayo descrito en el presente documento.

EJEMPLOS

[0397] Se realizaron purificaciones preparatorias por CL-EM de algunos de los compuestos preparados en sistemas de fraccionamiento de masa dirigida de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura (ver, por ejemplo, "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); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874 - 883 (2004)). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masas de cromatografía líquida analítica (CLEM) para análisis de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento: Serie Agilent 1100, CL/EMD, columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μM, 2,1 x 50 mm, tampones: fase móvil A: TFA al 0,025% en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

[0398] Algunos de los compuestos preparados también fueron separados en una escala preparativa por cromatografía en fase inversa de alto rendimiento líquido (RP-HPLC) con detector de EM o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa preparativa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μM, 30 x 100 mm o Waters XBridge™ C₁₈ 5 μM, 30 x Columna de 100 mm, eluyendo con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1% en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la literatura (ver, por ejemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874 - 883 (2004)).

[0399] pH = 6,5 purificaciones: Waters XBridge™ C₁₈ 5 μM, columna 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: acetato de amonio 100 mM (NH₄OAc) en agua y eluyente B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la literatura (ver, por ejemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874 - 883 (2004)).

[0400] pH = 10 purificaciones: Waters XBridge™ C₁₈ 5 μM, columna 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,1% NH₄OH en agua y la fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en

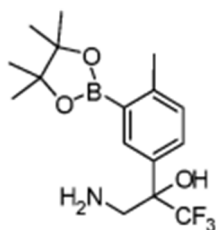
la bibliografía (ver, por ejemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874 - 883 (2004)).

Fundamento estereoquímico

[0401] La dihidroxilación asimétrica Sharpless de olefinas se ha estudiado ampliamente, y su base como un modelo para la enantioselectividad está bien establecida (Sharpless, KB; Amberg, W.; Bennani, YL; Crispino, GA; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. J. Org. Chem., 1992, 57, 2768-2771; y Kolb, HC; VanNieuwenhze, MS; Sharpless, KB Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Brevemente, la aplicación de AD-mix- α (que contiene (DHQ) 2-PHAL) en la dihidroxilación de prop-1-en-2-ilbenceno produce(s)-2-fenilpropano-1,2-diol. Aplicación de AD-mix- β (que contiene (DHQD) 2-PHAL) en la dihidroxilación de prop-1-en-2-ilbenceno proporciona (R)-2-fenilpropano-1,2-diol (Sharpless y Kolb, *supra*). Moreno-Dorado et al. extendieron el método al caso del trifluorometilo (p. ej., (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il) benceno produce (S)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropano-1,2-diol cuando se trata con ADmix- α y produce (R)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropano-1,2-diol cuando se trató con AD-mix- β) y el resultado estereoquímico se verificó mediante la conversión posterior a compuestos bien conocidos cuyas rotaciones específicas se encontraron de acuerdo con los valores de la literatura (Moreno-Dorado, FJ; Guerra, FM; Ortega, MJ; Zubia, E.; Massanet, GM Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 503-510). Sin desear estar ligado a ninguna teoría, en las dihidroxilaciones realizadas en vinil arenos en los Ejemplos, esperamos obtener la configuración (S) con AD-mix- α y la configuración (R) con AD-mix- β .

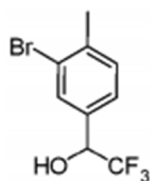
Intermedio 1. 3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

[0402]



Paso 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

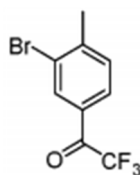
[0403]



[0404] Se enfrió una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (6,51 g, 32,7 mmol) [Combi-Blocks, HC-3454] en tetrahidrofurano seco (65,4 mL) a 0°C seguido de la adición de trimetil (trifluorometil)silano (6,28 ml, 42,5 mmol). La mezcla amarilla se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,654 ml, 0,654 mmol) a 0°C y se agitó durante unos minutos a 0°C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con agua (6,48 ml, 360 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (6,54 ml, 6,54 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción amarilla se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metil *terc*-butilo éter (MTBE) en hexanos (0% a 50%) dio el producto deseado (8,42 g, 95,7%) en forma de un aceite amarillo. CLEM para C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺: m/z = 251,0, 253,0; Encontrado: 250,9, 252,8.

Paso 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona

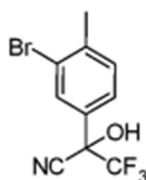
[0405]



[0406] Se trató una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) en diclorometano (125 mL) a 0°C con periodinano de Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró (mediante evaporación rotatoria con el baño de agua ajustado a 30°C) hasta un sólido aceitoso que se diluyó con éter dietílico (200 mL) que precipitó más sólidos. Esta mezcla se filtró sobre Celite® y el Celite® se enjuagó con más éter dietílico (200 ml). El filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido aceitoso. El sólido aceitoso se repartió entre éter dietílico (150 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 75 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (7,93 g, 95,0%) como un aceite que se usó sin más purificación. CLEM para $C_9H_7BrF_3O$ (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Encontrado: 267,1, 268,9.

Paso 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanonitrilo

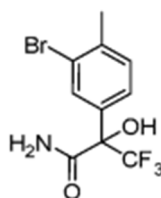
[0407]



[0408] Se trató una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (7,92 g, 29,7 mmol) en diclorometano (29,7 mL) con cianuro de trimetilsililo (8,70 ml, 65,2 mmol), cianuro de potasio (0,29 g, 4,45 mmol) y 18-corona-6 (0,29 g, 1,10 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se puede enfriar con un baño de hielo debido a una exotermia después de la adición de 18-corona-6. La mezcla de reacción se concentró (mediante evaporación rotatoria con el baño de agua ajustado a 28°C) para dar un sólido de color óxido. El sólido se disolvió en THF (29,6 mL), se enfrió a 0°C, se trató con 1,8 M HCl (10,9 ml, 19,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Reconcentración de hexanos para dar el producto deseado (8,70 g, 99,8%) como un sólido naranja que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_9H_7BrF_3O$ (M-CN)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Encontrado: 266,9, 269,0.

Paso 4. 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

[0409]



[0410] Se trató una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanonitrilo (8,70 g, 29,6 mmol) en dioxano (59,2 mL) a 0°C con HCl concentrado (9,00 ml, 108 mmol) que se había enfriado previamente en un baño de hielo. Mientras se agitaba a 0°C, la mezcla de reacción se burbujeó con gas HCl durante 45 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 61 h. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 10 min para eliminar parte del HCl, se enfrió a 0°C y se diluyó con salmuera (200 mL), agua (50 mL) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se diluyó con agua (100 mL) para disolver los sólidos restantes. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% a 60%) dio el producto deseado en forma de un sólido aceitoso amarillo. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa

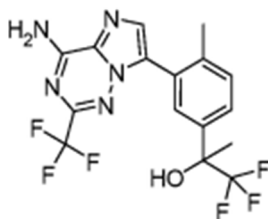
(Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micrones], eluyendo con etanol al 95% en hexanos, a una velocidad de flujo de 18 mL/min, cargando aproximadamente 100 mg en 2 ml de etanol) para dar el segundo enantiómero de elución deseado (4,50 g, 48,8%) como un aceite amarillo viscoso. El primer enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 4,0 min. El segundo enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 5,3 min. En segundo lugar eluyendo enantiómero: CLEM para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ (M+H)⁺: m/z = 312,0, 314,0; Encontrado: 312,0, 314,0.

Paso 5. 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

[0411] Se preparó una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (mezcla racémica, 350 mg, 1,17 mmol) en dioxano (6 mL) tratado con bis(pinacolato)diboro (350 mg, 1,37 mmol) y acetato de potasio (370 mg, 3,78 mmol) y desgasificado con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,048 g, 0,069 mmol), se desgasificó durante 5 min y se agitó a 100°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se filtró sobre CELITE® y se enjuagó con acetato de etilo adicional (10 mL). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta una espuma marrón. La purificación por cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (30% a 100%) dio el producto deseado (300 mg, 0,87 mmol, 63%) como un espeso espuma amarilla. CLEM para $C_{16}H_{24}BF_3NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 346,2; encontrado: 346,2.

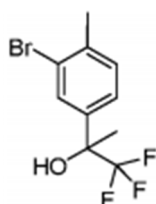
Ejemplo 1. 2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0412]



Paso 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

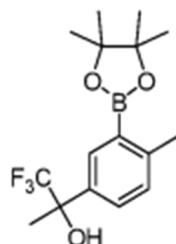
[0413]



[0414] Una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (1,20 g, 5,63 mmol) [Aldrich, 579734] en tetrahidrofurano (22,5 mL) a 0°C se trató con trimetil (trifluorometil)silano (1,00 mL, 6,76 mmol) [Aldrich, 488712] y se agitó a 0°C durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,282 mL, 0,282 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M adicional en tetrahidrofurano (6,76 mL, 6,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera (2 x 75 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (1,54 g, 96,7%) en forma de un aceite amarillo. CLEM para $C_{10}H_9BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 265,0, 267,0; Encontrado: 264,9, 267,0.

Paso 2. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

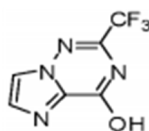
[0415]



[0416] Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,252 g, 0,890 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,294 g, 1,16 mmol) y acetato de potasio (0,288 g, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano (4,95 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de trifenilfosfina paladio (0,025 g, 0,036 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min y se calentó a 135°C en el microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de 0,5 micrómetros que se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un Residuo bruto. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando éter en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (272 mg, 92,5%) como un aceite incoloro. CLEM para $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 331,2; encontrado: 331,2.

Paso 3. 2-(Trifluorometil)imidazo[1,2-f][1.2.4]triazin-4-ol

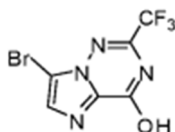
[0417]



[0418] 1-Amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (3,22 g, 20,8 mmol) (Ejemplo 2, Paso 1) y trifluoroacetamida (9,36 ml, 125 mmol, Oakwood) en EtOH (86 mL) se agitaron en un baño de aceite mantenido a 95°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido blanco se aisló por filtración (1,42 g, 34%). CLEM para $C_6H_4F_3N_4O$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 205,0; hallado 205,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

Paso 4. 7-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-f][1.2.4]triazin-4-ol

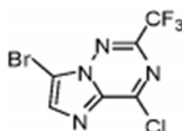
[0419]



[0420] Se trató una solución de 2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-ol (1,46 g, 7,19 mmol) en DMF (25 mL) con N-bromosuccinimida (NBS, 1,41 g, 7,91 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se acidificó a pH = 2 usando 1 N HCl y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un sólido blanco (1,92 g, 95%). CLEM para $C_6H_3BrF_3N_4O$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 282,9, 284,9; encontrado 283,0, 285,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (s, 1H).

Paso 5. 7-Bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-f][1.2.4]triazina

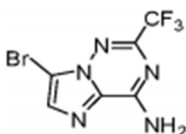
[0421]



[0422] 7-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-ol (1,92 g, 6,80 mmol) se calentó a 110°C en POCl₃ (20,0 ml, 215 mmol) durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, POCl₃ se eliminó *a vacío*. El residuo se vertió en una mezcla de agua helada. La mezcla acuosa se basificó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (acuoso) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso (2,0 g, 98%). CLEM para C₆H₂BrClF₃N₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 300,9, 302,9; encontrado 301,0, 303,0.

Paso 6. 7-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-f][1.2.4]triazin-4-amina

[0423]



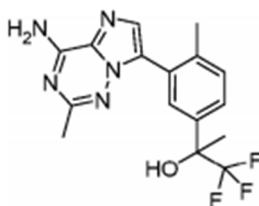
[0424] Una suspensión de 7-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazina (2,0 g, 6,6 mmol) en hidróxido de amonio (23 ml, 330 mmol, NH₄OH 14,8 M) se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 45 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un sólido blanquecino (1,7 g, 92%). CLEM para C₆H₄BrF₃N₅ (M+H)⁺: m/z calculado = 282,0, 284,0; encontrado 282,0, 284,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 6,75 (s ancho, 1H), 6,46 (s ancho, 1H).

Paso 7. 2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0425] Una mezcla de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina (0,014 g, 0,050 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Ejemplo 1, Paso 2; 0,020 g, 0,060 mmol) en tetrahidrofurano (0,735 mL) se trató con carbonato de potasio 1,0 M en agua (0,125 ml, 0,125 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano aducto (6,12 mg, 7,50 μMol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min adicionales, y se agitó a 80°C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de 0,5 micrómetros que se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar un residuo bruto que se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge® C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado (3,90 mg, 19,2%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). CLEM para C₁₆H₁₄F₆N₅O (M+H)⁺: m/z = 406,1; encontrado: 406,1.

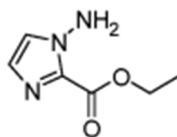
Ejemplo 2. 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0426]



Paso 1. 1-Amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

[0427]

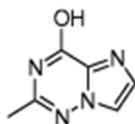


[0428] Una solución de 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 71,4 mmol) [Combi-Blocks, SS-7811] en N,N-dimetilformamida (357 mL) se trató con terc-butóxido de potasio (74,9 ml, 74,9 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) gota

a gota y se agitó a 20°C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de O-(4-nitrobenzoyl)hidroxilamina (13,7 g, 74,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 mL) gota a gota mediante un embudo de adición y se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo. El filtrado se evaporó para dar el producto crudo como un sólido rojo ligeramente aceitoso que se usó sin purificación adicional.

Paso 2. 2-Metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-ol

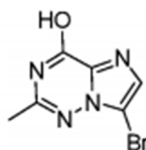
[0429]



[0430] Una solución de 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (11,1 g, 71,4 mmol) en acetonitrilo (179 mL) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo se enfrió a 0°C y se burbujeó con gas HCl durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar una amidina intermedia bruta que se usó inmediatamente sin purificación adicional. Una solución del intermedio bruto de amidina en dioxano (179 mL) se trató cuidadosamente con bicarbonato de sodio 1,0 M en agua (71,4 ml, 71,4 mmol) y se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con acetonitrilo y se filtró para dar el producto deseado (15,1 g) como un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_6H_7N_4O$ ($M+H$)⁺: m/z = 151,1; encontrado: 151,0.

Paso 3. 7-Bromo-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-ol

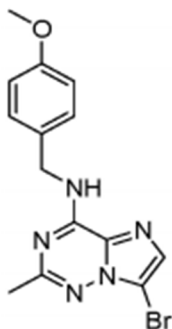
[0431]



[0432] Se trató una suspensión de 2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-ol (10,7 g, 71,4 mmol) en DMF (238 mL) con N-bromosuccinimida (15,3 g, 86,0 mmol) y se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM, se filtró, se lavó con DCM adicional y se secó para dar el producto deseado (14,7 g) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_6H_6BrN_4O$ ($M+H$)⁺: m/z = 229,0, 231,0; Encontrado: 229,0, 230,9.

Paso 4. 7-Bromo-N-(4-metoxibencil)-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina

[0433]

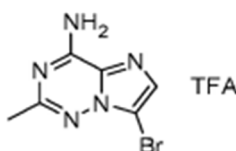


[0434] Una mezcla heterogénea de 7-bromo-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-ol (9,30 g, 40,6 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (31,1 g, 70,2 mmol) en DCE (203 mL) se trató con 4-metoxibencilamina (23,1 ml, 177 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 4,41 ml, 29,2 mmol) y se agitó a 20°C durante 20,5 h. La mezcla de reacción se trató con N,N-diisopropiletilamina (6,84 ml, 39,3 mmol) y se agitó a

20°C durante 67 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para dar un aceite de naranja crudo. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (4,80 g, 33,9%) en forma de un sólido amarillo. CLEM para $C_{14}H_{15}BrN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 348,0, 350,0; Encontrado: 348,0, 350,0.

Paso 5. 7-Bromo-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina 2,2,2-trifluoroacetato

[0435]



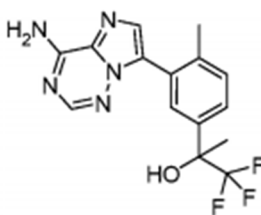
[0436] Una solución de 7-bromo-N-(4-metoxibencil)-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina (8,52 g, 24,5 mmol) en TFA (12,4 ml, 161 mmol) se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con TFA adicional (12,4 ml, 161 mmol) y se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con tolueno y se volvió a concentrar (3x) para dar 13,7 g de un sólido verde crudo. El material crudo se diluyó con acetato de etilo (82 mL) y se agitó a 80°C durante 45 min. Este material no se disolvió por completo. La mezcla se enfrió a 20°C, se diluyó con hexanos (82 mL) durante 5 min y se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron y lavaron con hexanos para dar el producto deseado (8,43 g, >99%) como un sólido verde. CLEM para $C_6H_7BrN_5$ (M+H)⁺: m/z = 228,0, 230,0; Encontrado: 228,0, 230,0.

Paso 6. 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0437] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 7, con el 7-bromo-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina 2,2,2-trifluoroacetato como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s ancho, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,68 - 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). CLEM para $C_{16}H_{17}F_3N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 352,1; encontrado: 352,1.

Ejemplo 3. 2-(3-(4-Aminoimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

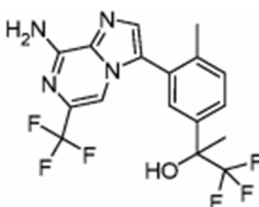
[0438]

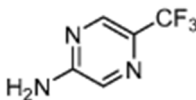


[0439] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 7-bromoimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina [Synthonix, A8092] como material de partida en el paso 7. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s ancho, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s ancho, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). CLEM para $C_{15}H_{15}F_3N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 338,1; encontrado: 338,1.

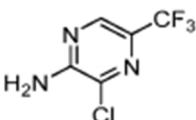
Ejemplo 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (mezcla de isómeros)

[0440]

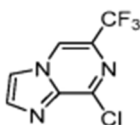


*Paso 1. 5-(Trifluorometil)pirazin-2-amina***[0441]**

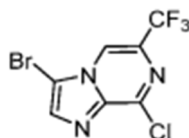
[0442] Se agitó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (5,0 g, 27 mmol) (Oakwood Products, 075803) en hidróxido de amonio concentrado (190 ml, 2,7 mol) y se calentó a 80°C durante 3,5 h en un recipiente a presión sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente (ta), la mezcla acuosa se extrajo con DCM (4 x). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4,0 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,01 (s ancho, 2H). CLEM para C₅H₅F₃N₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 164,0; hallado 164,1.

*Paso 2. 3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina***[0443]**

[0444] 5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (4,56 g, 28,0 mmol) se agitó en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP, 135 ml, 1400 mmol) y *N*-clorosuccinimida (3,73 g, 28,0 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. de tiosulfato de sodio (100 mL) y se diluyó con agua (500 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de una columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-35%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,32 g, 42,0%). CLEM para C₅H₄ClF₃N₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 198,0; encontrado 198,0.

*Paso 3. 8-Cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina***[0445]**

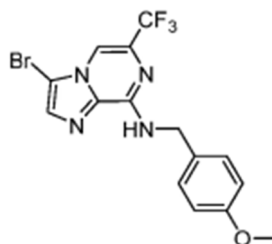
[0446] A una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (2,32 g, 11,7 mmol) en EtOH (84 mL) se añadió lentamente cloroacetaldehído (37,3 ml, 294 mmol, 50% en H₂O). La mezcla de reacción se dividió en porciones en siete viales de microondas de 20 ml y luego cada uno se calentó a 150°C durante 20 min en un reactor de microondas. Las mezclas de reacción se combinaron y concentraron, el residuo se diluyó con DCM y se añadió trietilamina para ajustar el pH ≥ 7. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (1,93 g). 74,2%). CLEM para C₇H₄ClF₃N₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 222,0; encontrado 221,9.

*Paso 4. 3-Bromo-8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina***[0447]**

[0448] A una solución de 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazina (0,37 g, 1,7 mmol) en DMF (11 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (0,30 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en solución sat. Na₂S₂O₃ (50 ml). Después, la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-40%) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,41 g, 82%). CLEM para C₇H₃BrClF₃N₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 299,9, 301,9; encontrado 299,9, 301,8.

Paso 5. 3-Bromo-N-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina

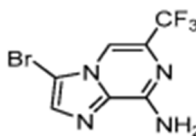
[0449]



[0450] Una mezcla de 3-bromo-8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazina (0,35 g, 1,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,3 mmol) y 4-metoxibencilamina (0,17 ml, 1,3 mmol) en iPrOH (5,0 mL) se calentó a 110°C durante 15 min en un microondas. La suspensión blanca resultante se filtró y se lavó con agua (3x). El sólido blanco resultante se secó *al vacío* durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,53 g, >99%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66,99. CLEM para C₁₅H₁₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z calculado = 401,0, 403,0; encontrado 401,0, 403,0.

Paso 6. 3-Bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina

[0451]



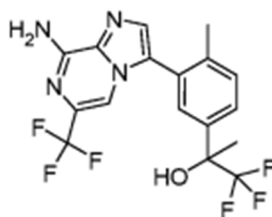
[0452] Una solución de 3-bromo-N-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (0,53 g, 1,2 mmol) en TFA (2,9 mL) se calentó a 55°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con agua (3,0 ml). Con el vial de reacción en un baño a 0°C, la mezcla acuosa se basificó con NaOH 1,0 M (7,5 ml). Se retiró el baño y se agitó la mezcla acuosa durante 5 min. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó para proporcionar el producto bruto como un sólido blanco (0,440 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5-40% EtOAc/CCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,25 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s ancho, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66,77. CLEM para C₇H₅BrF₃N₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 281,0, 283,0; encontrado 280,9, 282,9.

Paso 7. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0453] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina como material de partida en el paso 7. ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). CLEM para C₁₇H₁₅F₆N₄O (M+H)⁺: m/z = 405,1; encontrado: 405,1.

Ejemplos 5-6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Enantiómeros 1-2)

[0454]



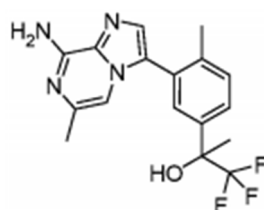
[0455] La mezcla racémica del Ejemplo 4, (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol), se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micrones], eluyendo con etanol al 10% en hexanos, a una velocidad de flujo de 18 mL/min, cargando ~ 9 mg en 900 ml de etanol). El primer pico que eluyó (Ejemplo 5) tuvo un tiempo de retención de 18,2 min. El segundo pico que eluyó (Ejemplo 6) tuvo un tiempo de retención de 23,0 min.

[0456] Ejemplo 5 (Enantiómero 1): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 405,1; encontrado: 405,1.

[0457] Ejemplo 6 (Enantiómero 2): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 405,1; encontrado: 405,1.

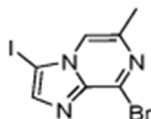
Ejemplo 7. 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0458]



Paso 1. 8-Bromo-3-yodo-6-metilimidazo[1.2-a]pirazina

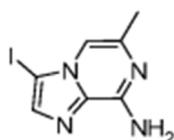
[0459]



[0460] Una solución de 8-bromo-6-metilimidazo[1.2-a]pirazina (0,881 g, 4,15 mmol) [Frontier, B12886] en DMF (27,7 mL) se trató con N-yodosuccinimida (1,03 g, 4,57 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en una solución sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y luego con una mezcla 1:1 de salmuera y una solución sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (1,30 g, 93%) como un sólido marrón que se usó sin purificación adicional. CLEM para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrIN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z calculado = 337,9, 339,9; encontrado 337,9, 339,9.

Paso 2. 3-Yodo-6-metilimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina

[0461]



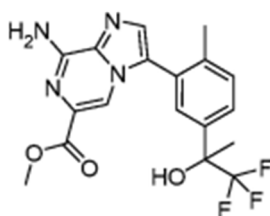
[0462] Una suspensión de 8-bromo-3-yodo-6-metilimidazo[1.2-a]pirazina (107 mg, 0,317 mmol) en hidróxido de amonio 14,5 M en agua (40 mmol) (NH₄OH conc.) se calentó a 150°C durante 15 min en un microondas. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se filtró. A continuación, el sólido recogido se lavó con agua fría para proporcionar el producto deseado (65,1 mg, 75%) como un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). CLEM para C₇H₈IN₄ (M+H)⁺: calculado m/z = 275,0; encontrado 275,0.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0463] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-yodo-6-metilimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina como material de partida en el paso 7. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (s ancho, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). CLEM para C₁₇H₁₈F₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 351,1; encontrado: 351,2.

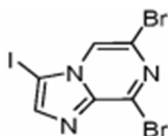
Ejemplo 8. 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo

[0464]



Paso 1. 6,8-Dibromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazina

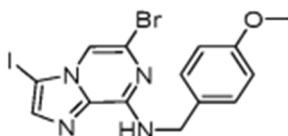
[0465]



[0466] A una solución de 6,8-dibromoimidazo[1.2-a]pirazina (0,50 g, 1,8 mmol) [Combi-Blocks, OR-7964] en DMF (12 mL) se añadió N-yodosuccinimida (0,45 g, 2,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 15,5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El sólido resultante se recogió en diclorometano (DCM). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución sat. a Na₂S₂O₃ (ac). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,64 g, 88%). CLEM para C₆H₃Br₂IN₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 401,8, 403,8, 405,8; encontrado 401,8, 403,7, 405,6.

Paso 2. 6-Bromo-3-yodo-N-(4-metoxibencil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina

[0467]

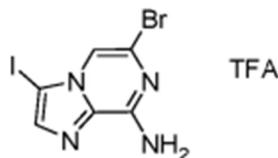


[0468] Una solución de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazina (1,67 g, 3,57 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,24 mL, 7,13 mmol) y (4-metoxifenil) se calentó metanamina (0,512 mL, 3,92 mmol) en iPrOH (11,9 mL) en un microondas a 110°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción solidificada se diluyó con isopropanol (75 mL) y agua (19 mL) y se agitó durante 10 min. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el producto deseado (1,41 g, 86,1%) que se usó sin purificación adicional. CLEM para C₁₄H₁₃BrIN₄O (M+H)⁺: m/z calculado = 458,9, 460,9; encontrado 459,0, 461,0.

Paso 3. Trifluoroacetato de 6-bromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina

[0469]

5

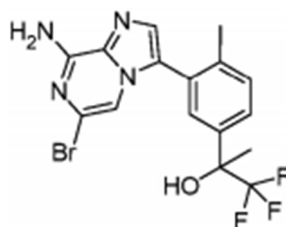


10 **[0470]** Una solución de 6-bromo-3-yodo-N-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2,72 g, 5,92 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA, 14,8 mL) se agitó a 55°C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a concentrar después de diluir con acetonitrilo (2x). El sólido se diluyó con acetato de etilo (12 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se diluyó con hexanos (12 mL) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el producto deseado (2,03 g, 75,7%) que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_6H_5BrIN_4$ (M+H)⁺: m/z calculado = 338,9, 340,9; encontrado 338,8, 340,8.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0471]

20



25

30

35 **[0472]** Una mezcla de trifluoroacetato de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,855 g, 1,89 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Ejemplo 1, Paso 2; 0,623 g, 1,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,131 g, 0,113 mmol) en etanol (12,6 mL) se trató con carbonato de sodio 2,0 M en agua (1,89 mL, 3,77 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente para eliminar el etanol y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y la capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 2%) dio el producto deseado (610 mg, 77,8%) como una espuma blanca. CLEM para $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 415,0, 417,0; Encontrado: 415,0, 417,0.

40

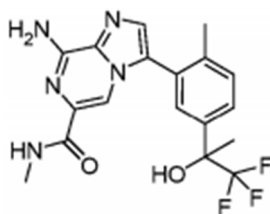
Paso 5. 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-ilo)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo

45 **[0473]** Una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 8, Paso 4; 0,250 g, 0,602 mmol) en metanol (16,1 mL) se trató con trietilamina (0,336 mL, 2,41 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con $Pd(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,049 g, 0,060 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min, se saturó con CO burbujeando el gas a través del subsuelo de reacción durante 3 min y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite rojo resultante se diluyó con acetato de etilo, agua y bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 4%) dio el producto deseado (158 mg, 66,5%) como un sólido aceitoso ámbar. CLEM para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 395,1; encontrado: 395,1.

50

55 **Ejemplo 9. 8-Amino-N-metil-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida**

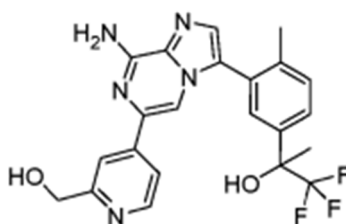
[0474]



[0475] Una solución de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Ejemplo 8, 0,010 g, 0,025 mmol) en tetrahidrofurano (0,423 mL) en un tubo sellable se trató con metanamina (0,127 ml, 0,254 mmol) (2,0 M en THF) seguido de trimetilaluminio (0,063 ml, 0,127 mmol) (2 M en tolueno) y se calentó a 80°C durante la noche en el tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min antes de pasar a través de un filtro de 0,45 µm. El filtrado se concentró para dar un residuo crudo que se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge® C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado (2,20 mg, 22,1%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,78 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). CLEM para C₁₈H₁₉F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 394,1; encontrado: 394,1.

Ejemplo 10. 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (mezcla de isómeros)

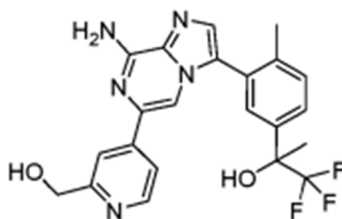
[0476]



[0477] Una solución de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico (10,6 mg, 0,069 mmol) [Combi-Blocks, FA- 5835] y 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 8, Paso 4; 0,020 g, 0,035 mmol) en tetrahidrofurano (0,694 mL) en un tubo sellable se agitó durante 5 min, se trató con carbonato de potasio 1,0 M en agua (0,104 ml, 0,104 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (5,66 mg, 6,94 µMol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min, y se calentó a 80°C durante 15 h en el tubo sellado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de 0,5 micrómetros que se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge® C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado (2,70 mg, 17,6%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). CLEM para C₂₂H₂₁F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 444,2; encontrado: 444,1.

Ejemplos 11-12. 2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (enantiómeros 1-2)

[0478]



[0479] La mezcla racémica del Ejemplo 10, 2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1

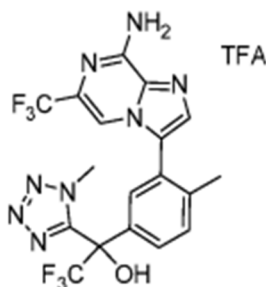
[21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 20% en hexanos, a un caudal de 18 mL/min, cargando ~ 3,6 mg en 900 ml de etanol). El primer pico que eluyó (Ejemplo 11) tuvo un tiempo de retención de 7,8 min. El segundo pico que eluyó (Ejemplo 12) tuvo un tiempo de retención de 12,6 min.

[0480] Ejemplo 11 (Enantiómero 1): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 444,2; encontrado: 444,1.

[0481] Ejemplo 12 (Enantiómero 2): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 444,2; encontrado: 444,1.

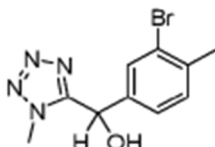
Ejemplo 13. Trifluoroacetato de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol

[0482]



Paso 1. (3-Bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol

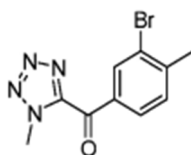
[0483]



[0484] Una solución de 1-metil-1H-tetrazol (0,110 g, 1,31 mmol) [TCl, M2451] en tetrahidrofurano (3,0 mL) a -78 °C se trató con n-butil-litio 1,6 M en hexanos (0,785 ml, 1,26 mmol) gota a gota y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (0,20 g, 1,01 mmol) [Combi-Blocks, HC-3454] en tetrahidrofurano (1,0 mL) gota a gota y se agitó a -78°C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 5%) dio el producto deseado (137 mg, 48,2%) como un sólido aceitoso ámbar. CLEM para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_4\text{O}$ (M+H) $^+$: m/z = 283,0, 285,0; Encontrado: 283,0, 285,0.

Paso 2. (3-Bromo-4-metilfenil) (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona

[0485]

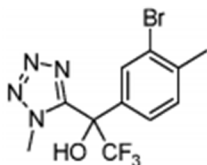


[0486] Una solución de (3-bromo-4-metilfenil) (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol (0,117 g, 0,413 mmol) en diclorometano (1,65 mL) a 0°C se trató con periodinano de Dess-Martin (0,263 g, 0,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, acetato de etilo y agua. La

mezcla se filtró para eliminar los sólidos. La capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (2x) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (113 mg, 97,4%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_{10}H_{10}BrN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 281,0, 283,0; Encontrado: 280,9, 282,9.

Paso 3. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol

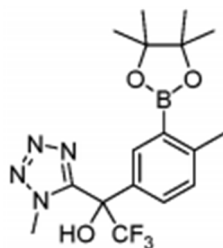
[0487]



[0488] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 1, usando (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona como material de partida. CLEM para $C_{11}H_{11}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 351,0, 353,0; Encontrado: 350,9, 352,9.

Paso 4. 2,2,2-Trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol

[0489]



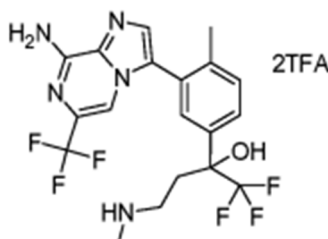
[0490] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, paso 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol como material de partida. CLEM para $C_{17}H_{23}BF_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 399,2; encontrado: 399,1.

Paso 5. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol, TFA

[0491] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 7, usando 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). CLEM para $C_{18}H_{15}F_6N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 473,1; encontrado: 473,1.

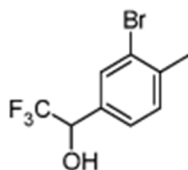
Ejemplo 14. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifluoroacetato) (Mezcla de isómeros)

[0492]



Paso 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

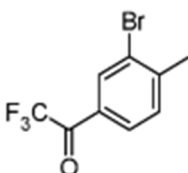
[0493]



[0494] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 1, usando 3-bromo-4-metilbenzaldehído [Aldrich, 750573] como material de partida. CLEM para $C_9H_7BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 251,0, 253,0; Encontrado: 250,9, 252,9.

Paso 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona

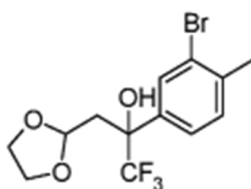
[0495]



[0496] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, Paso 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol como material de partida. CLEM para $C_9H_7BrF_3$ O (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Encontrado: 266,9, 268,9.

Paso 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

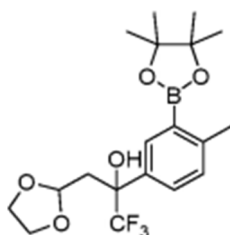
[0497]



[0498] Una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona (0,520 g, 1,95 mmol) en tetrahidrofurano (1,95 mL) en un matraz secado al horno se trató con bromuro de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)magnesio (0,5 M en THF) (9,74 ml, 4,87 mmol) [Aldrich, 472611] gota a gota y se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y con acetato de etilo (50 ml). Se añadió una pequeña cantidad de agua para disolver todos los sólidos. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% - 40%) dio el producto deseado (0,528 g, 76,3%) en forma de un sólido blanco. CLEM para $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$ (M+NH₄)⁺: m/z = 372,0, 374,0; Encontrado: 372,1, 374,1.

Paso 4. 3-(1,3-Dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

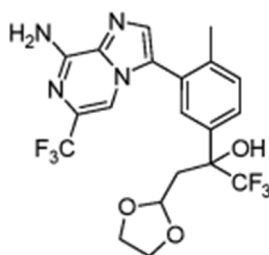
[0499]



[0500] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 2, usando 2-(metilfenil 3-bromo-4)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol como material de partida. CLEM para $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$ ($M+NH_4$)⁺: $m/z = 420,2$; Encontrado: 420,2.

Paso 5. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-ilo)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

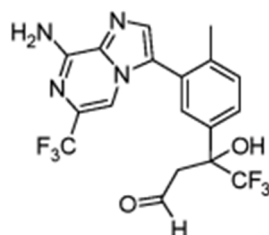
[0501]



[0502] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 7, utilizando 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6) como materiales de partida. CLEM para $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 477,1$; Encontrado: 477,1.

Paso 6. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxiбутanal

[0503]



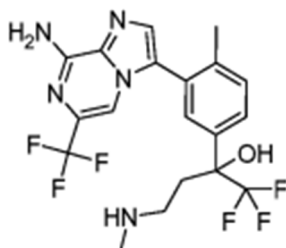
[0504] Una solución de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-ilo)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,207 g, 0,435 mmol) en tetrahidrofurano (2,90 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (1,45 ml, 8,69 mmol) gota a gota y se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato de sodio enfriada con hielo (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (207 mg, cuantitativo) como una espuma blanca que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 433,1$; Encontrado: 433,1.

Paso 7. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol bis(2.2.2-trifluoroacetato)

[0505] Una solución de 3-(3-(6--8-amino(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxiбутanal (22,5 mg, 0,052 mmol) en metanol (1,04 mL) se trató con metilamina (2 M en THF) (0,156 ml, 0,312 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con cianoborohidruro de sodio (6,54 mg, 0,104 mmol) y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge® C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado (7,30 mg, 20,8%) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s ancho, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 5 H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). CLEM para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 448,1$; Encontrado: 448,1.

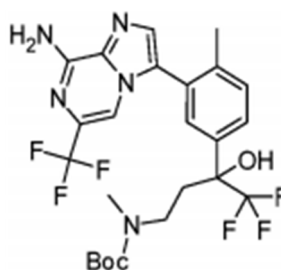
Ejemplos 15-16. 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (enantiómeros 1-2)

[0506]



Paso 1. (3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-metilbutil)(metil)carbamato de terc-butilo

[0507]



[0508] Una solución de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Ejemplo 14, 0,375 g, 0,838 mmol) en etanol (5,59 mL) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,231 ml, 1,01 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 70%) dio el producto deseado (0,453 g, 98,7%) como una espuma blanca. CLEM para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 548,2; Encontrado: 548,2.

Paso 2. (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-metilbutil)(metil)carbamato de terc-butilo (enantiómeros 1-2)

[0509] La mezcla racémica de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-metilbutil)(metil)carbamato de terc-butilo se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con un 10% de etanol en hexanos, a un caudal de 18 mL/min, cargando ~ 90 mg en 1800 µL de etanol). El primer pico que eluyó tuvo un tiempo de retención de 6,0 min (Enantiómero 1). El segundo pico que eluyó tuvo un tiempo de retención de 12,4 min (Enantiómero 2).

[0510] Pico 1 (Enantiómero 1): CLEM para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 548,2; Encontrado: 548,2.

[0511] Pico 2 (Enantiómero 2): CLEM para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 548,2; Encontrado: 548,2.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Ejemplo 15; Enantiómero 1)

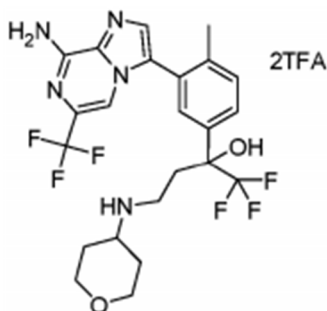
[0512] Una solución de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-metilbutil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,204 g, 0,373 mmol) (pico 1 del paso 2) en diclorometano (2,48 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,50 ml, 32,4 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a concentrar en diclorometano (2x) hasta un aceite viscoso. El aceite se enfrió a 0°C, se trató con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar una espuma incolora. Esta espuma se disolvió en una cantidad mínima de acetonitrilo y agua y se liofilizó para dar el producto deseado (147 mg, 88,0%) como un sólido blanco. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). CLEM para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ (M+H)⁺: m/z = 448,1; Encontrado: 448,1.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Ejemplo 16; Enantiómero 2)

[0513] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del paso 3, usando el pico 2 del paso 2 como material de partida. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 448,1$; Encontrado: 448,1.

Ejemplo 17. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butan-2-ol bis(2.2.2-trifluoroacetato)

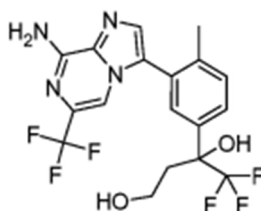
[0514]



[0515] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, Paso 7, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina [Combi-Blocks, AM-1004] como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s ancho, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,34 - 3,10 (m, 3H), 3,11 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 2H), 1,60 - 1,26 (m, 2H). CLEM para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 518,2$; Encontrado: 518,2.

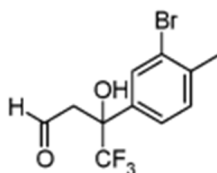
Ejemplo 18. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol

[0516]



Paso 1. 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal

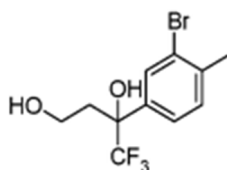
[0517]



[0518] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, Paso 6, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 14, Paso 3) como base material. CLEM para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{O}_2$ (M^+): $m/z = 310,0$, 312,0; Encontrado: 310,0, 312,0.

Paso 2. 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol

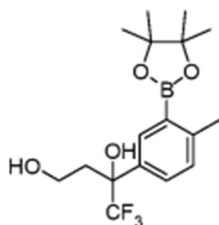
[0519]



[0520] Una solución de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-butanol bruto (0,280 g, 0,774 mmol) en metanol (5,16 mL) a 0°C se trató con tetrahidroborato de sodio. (0,062 ml, 1,55 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C, se calentó a ta, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metil *tert*-butilo éter (MTBE) en hexanos (0% - 80%) dio el producto deseado (0,209 g, 86,4%) como un aceite incoloro. CLEM para $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ ($M+Na$)⁺: $m/z = 335,0, 337,0$; Encontrado: 334,9, 336,9.

Paso 3. 4,4,4-Trifluoro-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-1,3 diol

[0521]



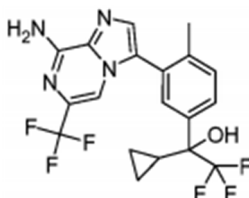
[0522] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 2, usando 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol como material de partida. CLEM para $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ ($M+NH_4$)⁺: $m/z = 378,2$; Encontrado: 378,2.

Paso 4. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol.

[0523] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, paso 7, usando 4,4,4-trifluoro-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-1,3-diol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 5H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,62 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). CLEM para $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 435,1$; Encontrado: 435,1.

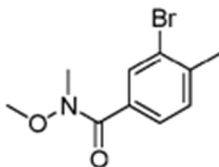
Ejemplo 19. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

[0524]



Paso 1. 3-Bromo-N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida

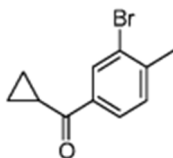
[0525]



[0526] Se trató una solución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (2,50 g, 11,6 mmol) [Combi-Blocks, CA-5008] en N,N-dimetilformamida (11,6 mL) a 0°C con trietilamina (4,86 mL, 34,9 mmol) seguido de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (5,29 g, 14,0 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,35 mL, 15,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato de sodio saturado (75 mL) y agua (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con 1 M HCl (150 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 40%) dio el producto deseado (2,80 g, 93,3%) como un aceite incoloro. CLEM para $C_{10}H_{13}BrNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 258,0, 260,0; Encontrado: 258,0, 260,0.

Paso 2. (3-bromo-4-metilfenil)(ciclopropil)metanona

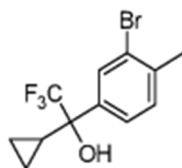
[0527]



[0528] Una solución de 3-bromo-N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida (0,353 g, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (5,47 mL) a 0°C se trató con bromuro de ciclopropilmagnesio (8,21 mL, 4,10 mmol) (0,5 M en THF) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) (se añadieron unas pocas gotas de agua para disolver todos los sólidos). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (0,313 g, 95,7%) como un aceite incoloro. CLEM para $C_{11}H_{12}BrO$ (M+H)⁺: m/z = 239,0, 241,0; Encontrado: 239,0, 241,0.

Paso 3. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

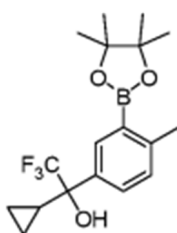
[0529]



[0530] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 1, usando (3-bromo-4-metilfenil) (ciclopropil)metanona como material de partida. CLEM para $C_{12}H_{11}BrF_3$ (M-OH)⁺: m/z = 291,0, 293,0; Encontrado: 291,0, 293,0.

Paso 4. 1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1-ol

[0531]



[0532] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, paso 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2.2.2-trifluoroetan-1-ol como material de partida. CLEM para $C_{18}H_{25}BF_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 357,2; Encontrado: 357,1.

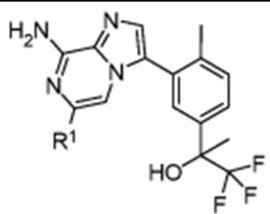
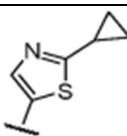
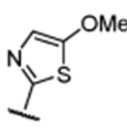
5 **Paso 5.** 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2.2.2-trifluoroetan-1-ol

[0533] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 7, el uso de 1-ciclopropil-2.2.2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6) como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,82 - 1,62 (m, 1H), 0,89 - 0,72 (m, 1H), 0,65 - 0,48 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 1H), 0,31 - 0,17 (m, 1H). CLEM para $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 431,1; Encontrado: 431,1.

Ejemplos 20-21.

[0534] Los Ejemplos 20-21 enumerados en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a la síntesis del Ejemplo 10.

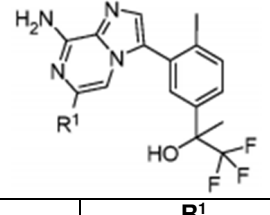
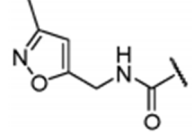
Tabla 1.

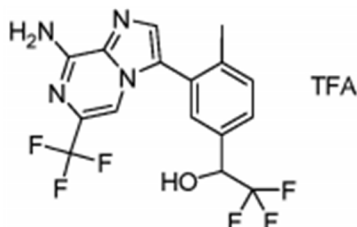
				
Nº Ej.	Nombre	R ¹	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
20	2-(3-(8-Amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA		460,1	
21	2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA		450,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s ancho, 1H), 6,64 (s ancho, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo 22.

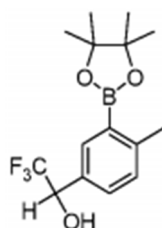
[0535] El Ejemplo 22 enumerado en la Tabla 2 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a la síntesis del Ejemplo 9.

Tabla 2.

				
Nº Ej.	Nombre	R ¹	CLEM [M+H] ⁺	Espectros RMN
22	8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, TFA		475,2	

Ejemplo 23. Sal de trifluoroacetato de 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol**[0536]**

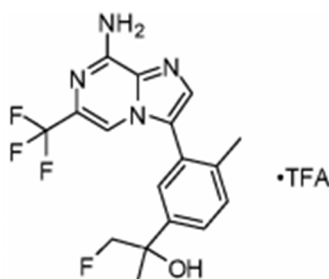
Paso 1. 2.2.2-Trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol

[0537]

[0538] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol (Ejemplo 14, Paso 1) como material de partida. CLEM para $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 317,1$; Encontrado: 317,1.

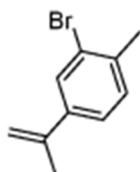
Paso 2. Sal de trifluoroacetato de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol

[0539] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, paso 7, usando 2.2.2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6) como materiales para empezar. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (s ancho, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 5H), 5,40 - 5,02 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). CLEM para $C_{16}H_{13}F_6N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 391,1$; Encontrado: 391,1.

Ejemplo 24 Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (mezcla racémica de isómeros)**[0540]**

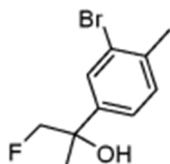
Paso 1. 2-Bromo-1-metil-4-(prop-1-en-2-il) benceno

[0541]



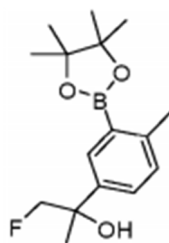
[0542] Solución de terc-butoxido de potasio (1,0 M, 5,6 mL, 5,6 mmol) a una mezcla agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,0 g, 5,6 mmol) en éter anhidro (20 mL). La mezcla amarilla resultante se dejó agitar durante 1 hora, después de lo cual se añadió una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (1,0 g, 4,7 mmol, Combi-Blocks) en éter anhidro (10,0 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se pasó a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con hexanos. Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash, eluyendo con hexanos como eluyente para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0,50 g, 51%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Paso 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (mezcla racémica de isómeros)



[0544] Se añadió a una solución de 2-bromo-1-metil-4-(prop-1-en-2-il) benceno (0,170 g, 0,805 mmol) en MeCN (10 mL), agua (2,0 mL) y Selectfluor® (0,342 g, 0,966 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 80°C durante 5 minutos. Se eliminó el acetonitrilo a vacío y la mezcla de reacción bruta se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30% en hexanos para proporcionar el producto como un aceite incoloro (170 mg, 87%). CLEM calculado para C₁₀H₁₁BrF (MH₂O+H)⁺: m/z = 229,0, encontrado: 229,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,56-4,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,59 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

Paso 3. 1-Fluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (mezcla racémica de isómeros)



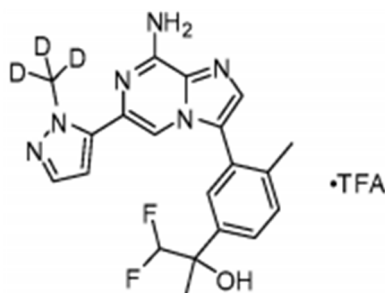
[0546] Se cargó un vial sellable con 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (168 mg, 0,680 mmol), bis(pinacolato)diboro (207 mg, 0,816 mmol) y acetato de potasio (0,220 g, 2,24 mmol) y la atmósfera del vial se reemplazó con nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano (2,5 mL) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (19 mg, 0,027 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite mantenido a 120°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua desionizada, luego se filtró a través de Celite®. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir un producto que se usó sin purificación adicional. CLEM calculada para C₁₆H₂₃BFO₂ (M-H₂O+H)⁺: m/z = 277,2, encontrado: 277,1.

Paso 4. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (mezcla racémica preparada).

[0547] Se cargó un vial apto para microondas con 1-fluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,050 g, 0,10 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6; 43,0 mg, 0,153 mmol), THF (2,0 mL) y solución de K₂CO₃ (1,0 M, 0,41 mL, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se calentó en el microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y MeOH y se filtró. El producto se purificó mediante HPCL-EM preparativa (pH = 2) y el eluyente se congeló y liofilizó para producir el producto como un sólido blanco (14 mg, 28%). CLEM calculada para C₁₇H₁₇F₄N₄O (M+H)⁺: m/z = 369,1, encontrado: 369,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (ancho s, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

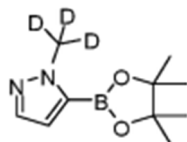
Ejemplo 25. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero individual)

[0548]



Paso 1. 1-(Metil-d₃)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

[0549]



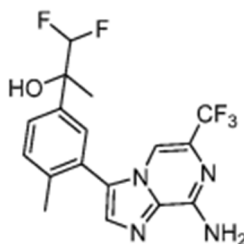
[0550] El producto del título se preparó mediante el método descrito en J. Label Comp. Radiopharm 2012, 55, 467-469 con la modificación de que 1H-pirazol y yodometano-d₃ se utilizaron como materiales de partida. Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 8,08 mL, 12,9 mmol) durante 2 minutos a una mezcla agitada de 1H-pirazol (0,800 g, 11,8 mmol, Aldrich) en THF (23,5 mL) a 0°C bajo nitrógeno. A continuación se añadió yodometano-d₃ (1,87 g, 12,9 mmol, Aldrich), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 23 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 8,81 mL, 14,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y luego se enfrió a -78°C. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,59 mL, 17,6 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió NH₄Cl saturado (90 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (350 mL y 2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido que se usó sin purificación adicional.

Paso 2. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero individual)

[0551] Se cargó un vial con un solo isómero de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,100 g, 0,252 mmol, del Ejemplo 29, Paso 3), 1-(metil-d₃)-5-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (159 mg, 0,755 mmol) y THF (2,0 mL). La mezcla se desgasificó y se añadió una solución 1,0 M K₂CO₃ (0,63 mL, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (0,041 g, 0,050 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto se purificó mediante HPCL-EM preparativa (pH = 2). CLEM calculado para C₂₀H₁₈D₃F₂N₆O (M+H)⁺: m/z = 402,2, encontrado: 402,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74,66 (s), -129,27 (dd, J = 56,1, 30,1 Hz).

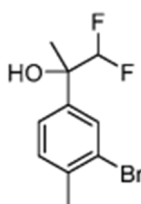
Ejemplos 26 y 27. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Enantiómeros 1-2)

[0552]



Paso 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

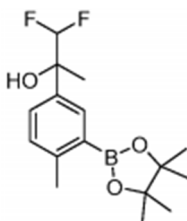
[0553]



[0554] A una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (3,1 g, 15 mmol) en acetonitrilo seco (15 mL) se añadió (bromodifluorometilo)trimetilsilano (5,1 mL) (Combi-Blocks, QC-0668) y trifenilfosfina (4,6 g, 17 mmol), sucesivamente. Luego se añadió gota a gota 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (3,5 ml, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Con el matraz de reacción en un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió gota a gota KOH acuoso (15 ml, 45 mmol, 3,0 M). Se retiró el baño y la mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 2 h. Con el matraz de reacción de nuevo en un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso (15 ml, 30 mmol, 2,0 M). La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% de MTBE/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (3,2 g, 73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -129,39 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,48 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F).

Paso 2. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

[0555]



[0556] Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,55 g, 2,2 mmol), potasio de etilo (0,59 g, 6,0 mmol), y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (51 mg, 0,072 mmol) en THF (7,2 mL) se desgasificó durante 5 min con N₂. La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-34% de MTBE/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente (0,63 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 57 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -129,71 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,76 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). CLEM para C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺: m/z calculado = 295,2; encontrado 295,1.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómeros 1 -2)

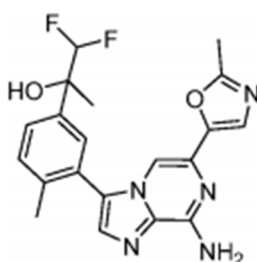
[0557] Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6; 0,13 g, 0,46 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano (76 mg, 0,093 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,19 g, 0,51 mmol), THF (7,8 mL) y 1,0 M K₂CO₃ (ac) (0,93 mL, 0,93 mmol) se desgasificó con N₂ durante 5 min y luego se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, MeCN 32-52%/NH₄OH (ac) al 0,1% durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el producto racémico (65 mg). La purificación mediante HPLC quiral en una columna AD (30% de hexano/iPrOH (0,1% Et 2 NH), 17 mL/min) proporcionó el Ejemplo 26 como un sólido (isómero blanco primero eluyendo, t_R = 25,0 min, 24 mg, 13%) y el Ejemplo 27 como un sólido de color blanquecino (isómero que eluye segundo, t_R = 28,2 min, 28 mg, 16%).

[0558] **Ejemplo 26 (Isómero 1):** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (s ancho, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66,87 (s, 3F), -128,74 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129,82 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F). CLEM para C₁₇H₁₆F₅N₄O₂(M+H)⁺: m/z calculado = 387,1; encontrado 387,1.

[0559] **Ejemplo 27 (Isómero 2):** ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (s ancho, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-d₆) δ -66,87 (s, 3F), -129,04 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129,72 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F). CLEM para C₁₇H₁₆F₅N₄O (M+H)⁺: m/z calculado = 387,1; encontrado 387,1.

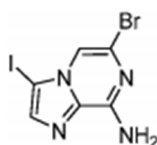
Ejemplo 28. 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

[0560]



Paso 1. 6-Bromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina

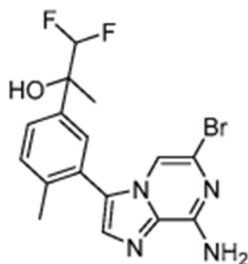
[0561]



[0562] Una suspensión de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazina (539 mg, 1,34 mmol) en NH₄OH conc. (ac.) (10 mL) se calentó a 150°C durante 15 min en un microondas. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se filtró. A continuación, el sólido recogido se lavó con agua fría para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (356 mg, 79%). CLEM para C₆H₅BrIN₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 338,9, 340,9; encontrado 338,8, 340,9.

Paso 2. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

[0563]



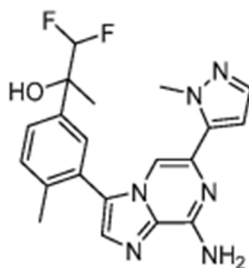
[0564] Una mezcla de 6-bromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (0,12 g, 0,35 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,13 g, 0,35 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (24 mg, 0,021 mmol), EtOH (5,0 mL) y 2,0 M Na₂CO₃ (ac) (0,35 mL, 0,70 mmol) se desgasificó durante 5 min con N₂. Después, la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 2 x 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CCM al 20-80%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,14 g). CLEM para C₁₆H₁₆BrF₂N₄O (M+H)⁺: calculado m/z = 397,0, 399,0; encontrado 397,0, 399,0.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

[0565] Un vial de 1 drama se cargó con 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil) 1,1-difluoropropan-2-ol (8 mg, 0,02 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (3 mg, 4 μMol) y 2-metil-5-(4, 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (13 mg, 0,060 mmol). Se añadieron THF (0,4 mL) y luego 1,0 M K₂CO₃ (ac) (50 mL, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ brevemente y luego se calentó a 80°C durante 12 h. Se interrumpió el calentamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y Na₂SO₄ y luego se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 26-46% MeCN/0,1% NH₄OH (ac) durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,4 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (ancho s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). CLEM para C₂₀H₂₀F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 400,2; encontrado 400,2.

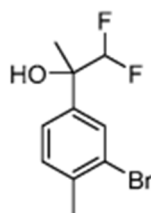
Ejemplo 29. 1.2 Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1)

[0566]



Paso 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primer isómero de elución)

[0567]

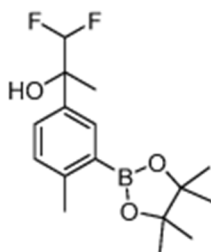


[0568] A una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (15 g, 70 mmol) (Combi-Blocks, SH-5880) en acetonitrilo seco (70 mL) se añadió (bromodifluorometilo)trimetilsilano (17 mL) (Combi-Blocks, QC-0668) y trifenilfosfina (22 g, 85

mmol), sucesivamente. Luego se añadió gota a gota 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (3,5 ml, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con el matraz de reacción en un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió gota a gota KOH acuoso (70 ml, 210 mmol, 3,0 M) mediante un embudo de adición. Se retiró el baño y la mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 1,5 h. Con el matraz de reacción de nuevo en un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió lentamente HCl acuoso (70 ml, 140 mmol, 2,0 M) a través de un embudo de adición. Luego, la mezcla se extrajo con MTBE (3 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente escalonado: 5%, luego 19% MTBE/hexanos) proporcionó el compuesto racémico como un aceite amarillo (17 g). La purificación mediante HPLC preparativa quiral en una columna Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH al 5%/hexanos, 18 ml/min) proporcionó el compuesto del título, que fue el primer enantiómero de elución (*t_R* = 8,9 min), como un aceite de color amarillo claro (7,1 g, 38%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -129,40 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,49 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

Paso 2. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 1)

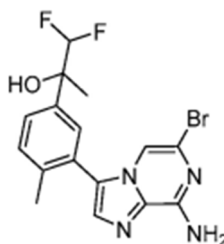
[0569]



[0570] Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primer isómero eluyente) (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,55 g, 2,2 mmol), acetato de potasio (0,58 g, 5,9 mmol), y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (50 mg, 0,072 mmol) en THF (2,5 mL) se desgasificó durante 5 min con N₂. La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-5% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente (0,53 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12 H). CLEM para C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺: *m/z* calculado = 295,2; encontrado 295,1.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1)

[0571]



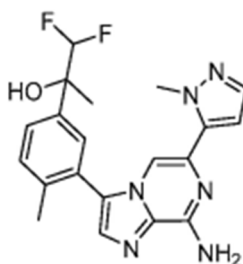
[0572] Una mezcla de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (1,21 g, 3,56 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 1) (1,10 g, 3,56 mmol), THF (17,8 mL) y 1,0 M K₂CO₃ (ac) (10,7 ml, 10,7 mmol) se desgasificó durante 5 min con N₂ antes de la adición de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (581 mg, 0,711 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo durante 2 min con N₂. Después, la mezcla de reacción se calentó en un vial sellado a 80°C durante la noche. Se eliminó la capa acuosa y se concentró la capa orgánica. La purificación mediante gel de sílice (EtOAc al 50-100%/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,15 g, 81%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,97 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -129,26 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,28 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F). CLEM para C₁₆H₁₆BrF₂N₄O (M+H)⁺: calculado *m/z* = 397,0, 399,0; encontrado 397,0, 399,0.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol, 1,2TFA (Isómero 1)

[0573] Se cargó un vial con 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1) (0,87 g, 2,2 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano (0,36 g, 0,44 mmol) y éster de pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (1,4 g, 6,6 mmol). Se añadieron THF (5,0 mL) y luego 1,0 M K₂CO₃ (ac) (5,5 ml, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ brevemente y luego se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y Na₂SO₄ y luego se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 12-30%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título (0,46 g, 40%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (s ancho, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74,56 (s), -128,94 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, J = 270, 56 Hz). CLEM para C₂₀H₂₁F₂N₆O (M+H)⁺: m/z calculado = 399,2; encontrado 399,1.

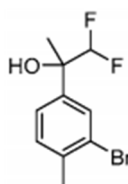
Ejemplo 30. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)

[0574]



Paso 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)

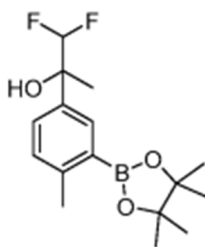
[0575]



[0576] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo a la síntesis del Ejemplo 29, Paso 1. La purificación del compuesto racémico mediante HPLC preparativa quiral en una columna Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH al 5%/hexanos, 18 ml/min) proporcionó el compuesto del título, que era el segundo enantiómero de elución (t_R = 11,6 min; Isómero 2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -129,39 (dd, J = 280, 56 Hz), -130,48 (dd, J = 280, 57 Hz).

Paso 2. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 2)

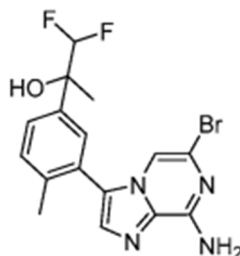
[0577]



[0578] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 29, Paso 2, sustituyendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2) para 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1). CLEM para C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺: m/z calculado = 295,2; encontrado 295,1.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)

[0579]



[0580] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 28, Paso 2, sustituyendo 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 2) para 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 1). CLEM para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ (M+H)⁺: calculado m/z = 397,0, 399,0; encontrado 397,0, 399,0.

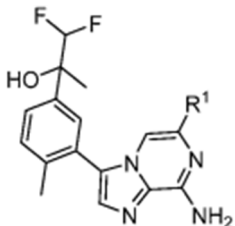
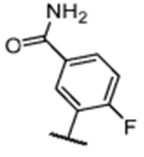
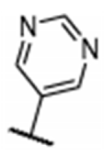
Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)

[0581] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 29, Paso 4, sustituyendo 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2) para 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (ancho s, 2H), 6,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). CLEM para $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 399,2; encontrado 399,2.

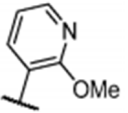
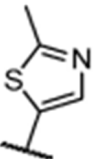
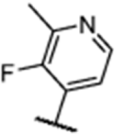
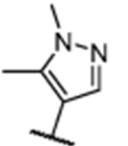
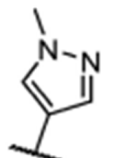
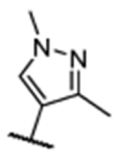
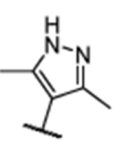
Ejemplos 31 a 48, 100, 106 y 108.

[0582] Los Ejemplos 31 a 48, 100, 106 y 108 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los presentados en el Ejemplo 28, Paso 3 (Método A); Ejemplo 29, Paso 4 (Método B); o Ejemplo 30, Paso 4 (Método C). Los datos se enumeran en la Tabla 3.

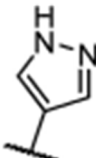
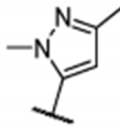
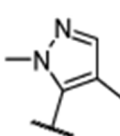
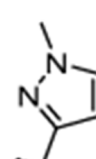
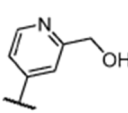
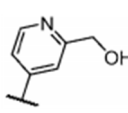
Tabla 3.

					
Nº Ej.	Nombre	R ¹	Método	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
31	3-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamida		A	456,1	
32	2-(3-(8-Amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		A	397,1	

(Continuación)

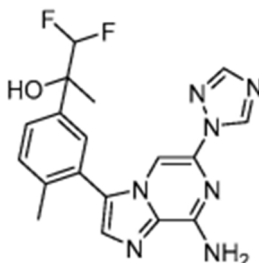
Nº Ej.	Nombre	R ¹	Método	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
33	2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		A	426,1	
34	2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		A	416,2	
35	2-(3-(8-Amino-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		A	428,3	
Nº Ej.	Nombre	R ¹	Método	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
36	2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	413,1	
37	2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol (isómero 1)		B	399,1	
38	2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	413,2	
39	2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	413,1	

(Continuación)

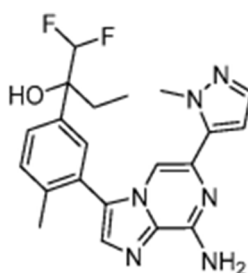
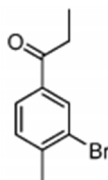
Nº Ej.	Nombre	R ¹	Método	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
40	2-(3-(8-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	385,1	
41	2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	413,2	
42	2-(3-(8-Amino-6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	413,1	
43	2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		B	399,1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).
44	2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol (isómero 1)		B	426,1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).
45	2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol (isómero 2)		C	426,1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s aparente, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,00 (t, J = 56,0 Hz, 2H), 5,98 (s ancho, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

(Continuación)

Nº Ej.	Nombre	R ¹	Método	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
46	2-(3-(8-Amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol trifluoroacetato (isómero 1)		B	426,5	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (d aparente, J = 8,6 Hz, 3H), 5,99 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).
47	2-(3-(8-Amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol, 1,2TFA (isómero 1)		B	399,1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,97 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). 19F RMN (470 MHz, DMSO-d6) δ -74,10(s), -128,91 (dd, J = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, J = 270, 56 Hz).
48	2-(3-(8-Amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol trifluoroacetato (isómero 1)		B	400,1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (ancho s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).
100	2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclobutanocarbonil)azetidin-3-il) acetonitrilo		B*	561,2	
106	2-(3-(8-Amino-6-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol		B	474,1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (ancho s, 2H), 5,99 (t, J = 56 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). 19F RMN (470 MHz, DMSO-d6) δ -73,4, -129,25 (aparente d, J = 56 Hz), -129,27 (aparente d, J = 56 Hz).
108	Sal de trifluoroacetato de ácido (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)fenil)borónico (1,3 TFA:1 molécula Ejemplo 108)		B	439,1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d aparente, J = 8,3 Hz, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 6,00 (t, J = 56 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). 19F RMN (470 MHz, DMSO-d6) δ -74,31(s), -128,9 (dd, J = 270, 57 Hz), -129,6 (dd, J = 270, 56 Hz)
B* indica una derivatización adicional después del acoplamiento suzuki descrito (desprotección o protección con cloruros de ácido o cloruros de sulfonilo).					

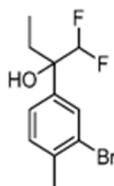
Ejemplo 49. 2-(3-(8-Amino-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**[0583]**

[0584] Una mezcla de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (del Ejemplo 28, Paso 1) (9 mg, 0,02 mmol), 1,2,4-triazol (5 mg, 0,07 mmol) y Cs₂CO₃ (22 mg, 0,07 mmol) en NMP (62 mL) se calentó a 110°C durante 2 h y luego a 120°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, MeCN al 30-41%/NH₄OH al 0,1% (ac.) durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1 mg, 10%). CLEM para C₁₈H₁₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z calculado = 386,2; encontrado 386,1.

Ejemplo 50. Trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol**[0585]***Paso 1. 1-(3-bromo-4-metilfenil)propan-1-ona***[0586]**

[0587] A una solución de 3-bromo-*N*-metoarilo-*N*,4-dimetilbenzamida (0,36 g, 1,4 mmol) en THF (5,6 mL) a 0°C se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio en THF (4,2 mL, 4,2 mmol, 1,0 M), se retiró el baño a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió una vez más a 0°C y la reacción se inactivó con una solución sat. NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-15% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,29 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,96 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

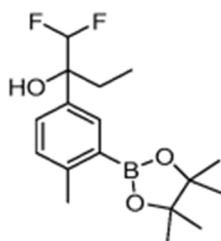
*Paso 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol***[0588]**



[0589] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo a los Ejemplos 26 y 27, Paso 1, sustituyendo 1-(3-bromo-4-metilfenil)propan-1-ona por 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 5,70 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,09 - 1,89 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -129,89 (dd, $J = 280, 56$ Hz), -131,16 (dd, $J = 280, 56$ Hz).

Paso 3. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol

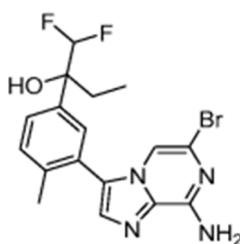
[0590]



[0591] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo a los Ejemplos 26-27, Paso 2, sustituyendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{O}_2$ (M-OH) $^+$: m/z calculado = 309,2; encontrado 309,2.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol

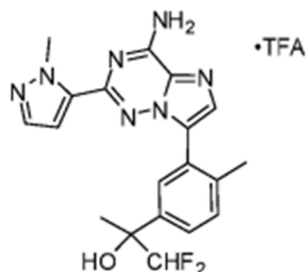
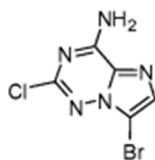
[0592]



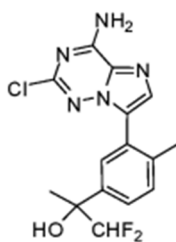
[0593] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 28, Paso 2, sustituyendo 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol por 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol. CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}$ (M+H) $^+$: m/z calculado = 411,1, 413,1; encontrado 411,0, 413,1.

Paso 5. Trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol

[0594] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento análogo experimental para el Ejemplo 29, Paso 4, sustituyendo 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol por 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,03 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 0,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,29(s), -128,57 (dd, $J = 270, 56$ Hz), -130,62 (dd, $J = 270, 56$ Hz). CLEM para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ (M+H) $^+$: m/z calculado = 413,2; encontrado 413,2.

Ejemplo 51. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-ilo)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero único)**[0595]***Paso 1. 7-Bromo-2-cloroimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina***[0596]**

[0597] Una mezcla de 7-bromo-2,4-dicloroimidazo[2.1-f][1.2.4]triazina (96 mg, 0,358 mmol, preparada como se describe en el documento WO2016183094) en se agitó amoníaco (2 M/EtOH) (3 ml, 6,00 mmol) y THF (2 mL) a temperatura ambiente durante 1 h, y los volátiles se eliminaron *al vacío*. El residuo se lavó con éter, se filtró y se secó al aire para producir el compuesto del título como un sólido púrpura (79 mg, 89%). CLEM calculada para C₅H₄BrClN₅ (M+H)⁺: m/z = 247,9, encontrado: 247,9.

*Paso 2. 2-(3-(4-Amino-2-cloroimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol***[0598]**

[0599] Una mezcla de 7-bromo-2-cloroimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina (55 mg, 0,22 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (isómero 1) (del Ejemplo 29, Paso 2) (90 mg, 0,29 mmol), PdCl₂ (dppf) (24,3 mg, 33 μMol), y carbonato de potasio (1 m/H₂O, 0,55 ml, 0,55 mmol) en dioxano (3 mL) se roció con N₂ durante 5 min y se calienta a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc al 0-100%/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 58%). CLEM calculada para C₁₅H₁₅ClF₂N₅O (M+H)⁺: m/z = 354,1, encontrado: 354,0.

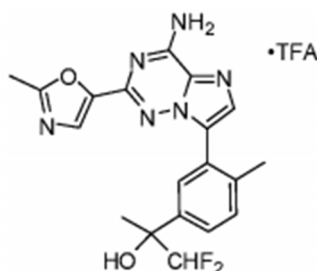
Paso 3. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1)

[0600] Una mezcla de 2-(3-(4-amino-2-cloroimidazo[2.1-f][1,2,4] triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (45 mg, 0,13 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (79 mg, 0,38 mmol), aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (20,8 mg, 25 μMol), y carbonato de sodio (1 m/H₂O, 0,38 ml, 0,38 mmol) en dioxano (3,0 mL) se roció con N₂ durante 5 min y se calentó a 130°C en el microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc,

se filtró a través de un lecho corto de celite® y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2) para producir el compuesto del título (15 mg, 30%). CLEM calculada para C₁₉H₂₀F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 400,2, encontrado: 400,2.

Ejemplo 52. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero único)

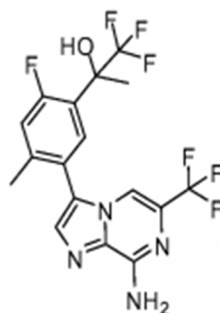
[0601]



[0602] Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 51, utilizando 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el paso 3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). CLEM calculado para C₁₉H₁₉F₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 401,2, encontrado: 401,1.

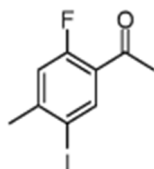
Ejemplo 53. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0603]



Paso 1. 1-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)etan-1-ona

[0604]

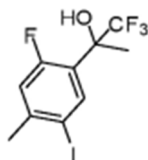


[0605] A una solución a 0°C de 2-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo (300 mg, 1,02 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (119 mg, 1,22 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O (2,0 ml, 6,1 mmol) y la solución se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de inactivar con cloruro de amonio saturado (ac). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (3 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 mL) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con acetato

de etilo al 0-20%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (174 mg, rendimiento del 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 - 8,31 (m, 1H), 7,00 (dt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,62 (s a, 3H), 2,47 (s ancho, 3H).

Paso 2. 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)propan-2-ol

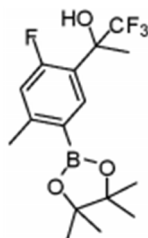
[0606]



[0607] A una solución a 0°C de 1-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)etan-1-ona (174 mg, 0,626 mmol) se añadió secuencialmente trimetil(trifluorometil)silano (2,0 M en THF) (0,60 ml, 1,3 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) (0,063 ml, 0,063 mmol) y la solución resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol y se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 20 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 0-40%) para proporcionar el producto deseado (150 mg, rendimiento del 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Paso 3. 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

[0608]



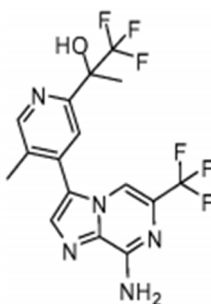
[0609] Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)propan-2-ol (122 mg, 0,350 mmol), acetato de potasio (103 mg, 1,05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (134 mg, 0,526 mmol), y el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (29 mg, 0,035 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ varias veces antes de calentar a 105°C en un vial sellado durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró a través de un lecho corto de Celite®. Los inorgánicos se lavaron minuciosamente con acetato de etilo y el filtrado se concentró *al vacío*. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 12 H).

Paso 4. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-2-fluoro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0610] Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6; 30 mg, 0,11 mmol), ácido (4-fluoro-2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)borónico (40 mg, 0,15 mmol), carbonato de potasio (44,3 mg, 0,320 mmol), y Pd(Ph₃P)₄ (16 mg, 14 μMol) en 1,4-dioxano (0,6 mL) y agua (0,06 mL) se desgasificó y purgó con N₂ (g) varias veces antes de calentar mediante irradiación de microondas en un vial sellado a 130°C durante la noche. Una segunda alícuota de ácido (4-fluoro-2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)borónico (40 mg, 0,15 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (8 mg 7 μMol) se añadió y la agitación se continuó a 130°C durante 1,5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró a través de un lecho corto de Celite®. Los inorgánicos se lavaron minuciosamente con acetato de etilo y el producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con metanol al 0-20%/diclorometano) seguido de purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 33-51%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 12 min, 60 ml/min) para producir el compuesto del título. CLEM para C₁₇H₁₃F₇N₄O (M+H)⁺: m/z calculado = 423,3; encontrado 423,3.

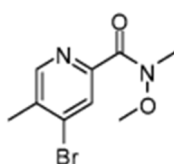
Ejemplo 54. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0611]



Paso 1. 4-bromo-N-metoxi-N,5-dimetilpicolinamida

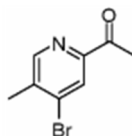
[0612]



[0613] Una solución de ácido 4-bromo-5-metilpicolínico (368 mg, 1,70 mmol), HATU (712 mg, 1,87 mmol), DIEA (0,59 ml, 3,4 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (199 mg, 2,04 mmol) en DCE (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (345 mg, 78% de rendimiento). CLEM para $C_9H_{11}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: calculado m/z = 259,1/261,1; encontrado 259,1/261,1.

Paso 2. 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-ona

[0614]



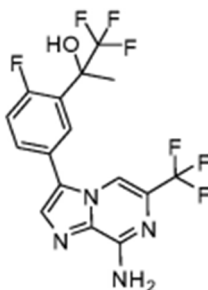
[0615] A una solución a 0°C de 4-bromo-*N*-metoxi-*N*,5-dimetilpicolinamida (345 mg, 1,33 mmol) en THF (6 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M (0,6 ml, 1,8 mmol) y se dejó que la solución resultante se calentara gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de inactivar con cloruro de amonio saturado (ac). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (3 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 X 3 mL) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-60%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (155 mg, 54% de rendimiento). CLEM para C_8H_8BrNO ($M+H$)⁺: calculado m/z = 214,1/216,1; encontrado 214,0/216,0.

Paso 3. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0616] Se utilizó un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 53, pasos 2-4, sustituyendo 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-ona como la cetona para obtener el título compuesto. CLEM para $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 406,3; encontrado 406,1.

Ejemplo 55. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

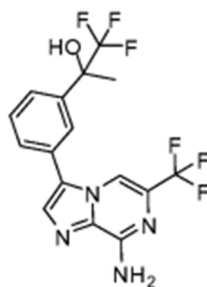
[0617]



[0618] Se utilizó un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 53, pasos 2-4, sustituyendo 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona como cetona para obtener el compuesto del título. CLEM para $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 409,3; encontrado 409,1.

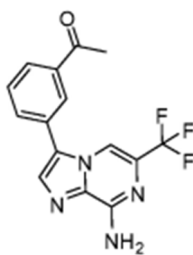
Ejemplo 56. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0619]



Paso 1. 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)fenil)etan-1-ona

[0620]

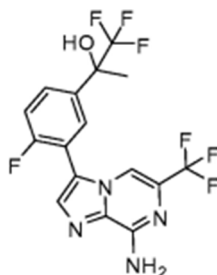


[0621] Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6; 50 mg, 0,18 mmol), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ona (88 mg, 0,36 mmol), carbonato de potasio (74 mg, 0,53 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (25 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (g) varias veces antes de calentar en un vial sellado a 120°C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró a través de un lecho corto de Celite®. Los compuestos inorgánicos se lavaron minuciosamente con acetato de etilo y el producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con metanol/diclorometano al 0-15%) para producir el producto deseado (66 mg, que se trató como 57 mg). CLEM para $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 321,3; encontrado 321,1.

Paso 2. 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

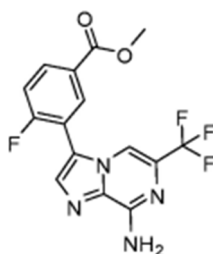
[0622] Se utilizó un procedimiento análogo al del Ejemplo 53, paso 2, sustituyendo 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)fenil)etan-1-ona como la cetona. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con metanol/diclorometano al 0-15%) seguido de una segunda purificación en HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 30-48%/TFA al 0,1% (acuoso) durante 12 min, 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado. CLEM para $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 391,3; encontrado 391,1.

Ejemplo 57. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol
[0623]



Paso 1. 3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoato de metilo

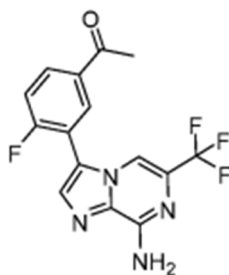
[0624]



[0625] Se utilizó un procedimiento análogo al paso 1 del Ejemplo 56, sustituyendo el ácido (2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico como ácido borónico para obtener el producto deseado (41 mg, 65% producir). CLEM para $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ (M+H)⁺: calculado m/z = 355,3; encontrado 355,1.

Paso 2. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)etan-1-ona

[0626]



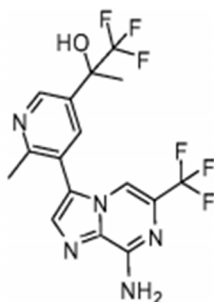
[0627] A una solución a 0°C de 3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoato de etilo (41 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de *O*, *n*-dimetilhidroxilamina a 0°C (11,1 mg, 0,114 mmol) en THF (0,8 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (0,2 ml, 0,6 mmol) y la solución se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de inactivar con cloruro de amonio saturado (ac). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (3 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 X 3 mL) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con metanol/diclorometano al 0-15%) para proporcionar el producto deseado (24 mg, rendimiento del 75%). CLEM para $C_{15}H_{10}F_4N_4O$ (M+H)⁺: calculado m/z = 339,3; encontrado 339,0.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0628] Se utilizó un procedimiento análogo al Ejemplo 56, paso 2, sustituyendo 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)etan-1-ona como cetona para obtener el compuesto del título. CLEM para $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 409,3; encontrado 409,1.

Ejemplo 58. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

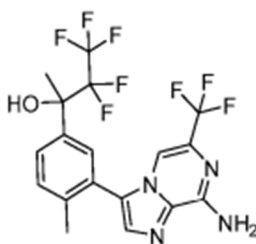
[0629]



[0630] Un procedimiento análogo al Ejemplo 54, pasos 1-3 se utilizó, sustituyendo el ácido 5-bromo-6-metilnicotínico como el ácido carboxílico de partida para obtener el compuesto del título. CLEM para $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 406,3; encontrado 406,1.

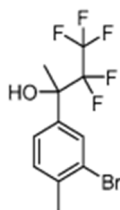
Ejemplos 59-60. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (Enantiómeros 1-2)

[0631]



Paso 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol

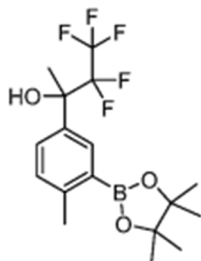
[0632]



[0633] A una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (0,10 g, 0,47 mmol) y (pentafluoroetil)trimetilsilano (0,098 mL) (TCI, T3011) en THF (0,47 mL) a 0°C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4 µL, 4 µmol, 1,0 M en THF). Se retiró el baño a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió una porción adicional de fluoruro de tetrabutilamonio (0,47 mL, 0,47 mmol, 1,0 M en THF). Se retiró el baño a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 2-20%) proporcionó el compuesto del título (78 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,78 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -77,84 (s, 3F), -121,37 (d, J = 280 Hz, 1F), -123,02 (d, J = 280 Hz, 1F).

Paso 2. 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2-ol

[0634]



[0635] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento análogo experimental a los Ejemplos 26-27, Paso 2, reemplazando el ácido 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. CLEM para $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ (M+H)⁺: calculado m/z = 381,2; encontrado 381,1.

Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (mezcla racémica)

[0636] Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6; 15 mg, 0,053 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8,7 mg, 10,7 μ Mol), 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol (30 mg, 0,080 mmol) en THF (0,90 mL) y 1,0 M K_2CO_3 (ac.) (100 mL, 0,11 mmol) se desgasificó con N_2 durante 5 min y luego se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, enjuagando con MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 33-53% de MeCN/0,1% de NH_4OH (ac) durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto racémico (14 mg). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (s ancho, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (s 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -67,17 (s, 3F), -77,12 (s, 3F), -120,31 (d, J = 270 Hz, 1F), -122,20 (d, J = 270 Hz, 1F). CLEM para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 455,1; encontrado 455,1.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (Enantiómeros 1-2)

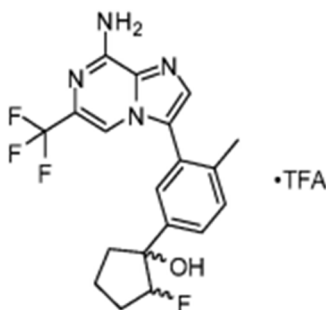
[0637] La purificación de una porción del compuesto racémico del Paso 3 mediante HPLC quiral en una columna AM-1 (10% de hexano/EtOH, 18 mL/min) proporcionó el Ejemplo 59 como un residuo (enantiómero 1; primer enantiómero de elución, t_R = 9,96 min, 3,4 mg) y el Ejemplo 60 como un residuo claro (enantiómero 2; segundo enantiómero de elución, t_R = 15,7 min, 3,5 mg).

[0638] Ejemplo 59 (Enantiómero 1): CLEM para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 455,1; encontrado 455,2.

[0639] Ejemplo 60 (Enantiómero 2): CLEM para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 455,1; encontrado 455,2.

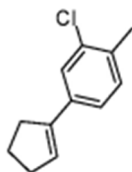
Ejemplo 61. Sal de trifluoroacetato de 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (mezcla de cuatro isómeros)

[0640]



Paso 1. 2-Cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metilbenceno

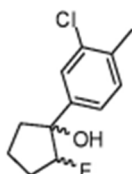
[0641]



[0642] Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno (0,600 g, 2,92 mmol, Aldrich 528889), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,680 g, 3,50 mmol, Combi-Blocks, PN-2510), Na_2CO_3 (solución 2,0 M, 4,4 ml, 8,8 mmol) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) con diclorometano (162 mg, 0,198 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó en un vial sellado a 110°C en un baño de aceite durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50% en hexanos (520 mg, 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,20 - 6,16 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 2H).

Paso 2. 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (mezcla de cuatro isómeros)

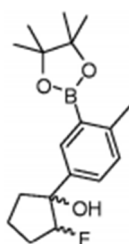
[0643]



[0644] A una solución de 2-cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metil-benceno (0,050 g, 0,26 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió H_2O (0,8 mL) y Selectfluor® (0,110 g, 0,311 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 80°C durante 5 minutos. Se eliminó el acetonitrilo *al vacío* y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30% en hexanos para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0,040 g, 67%).

Paso 3. 2-fluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopentan-1-ol (mezcla de cuatro isómeros)

[0645]



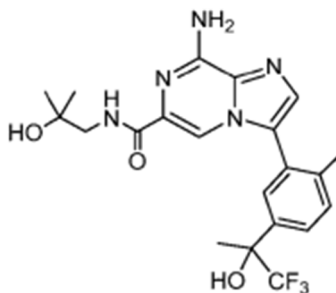
[0646] Una mezcla desgasificada de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (0,040 g, 0,18 mmol), bis(pinacolato)diboron (89 mg, 0,350 mmol), acetato de potasio (57 mg, 0,58 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3,2 mg, 3,5 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (6,7 mg, 0,014 mmol) en dioxano (1,16 mL) se calentó en un vial sellado a 120°C durante 1,5 horas. Se añadieron cantidades idénticas de cada reactivo y se continuó calentando a 120°C durante 2 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un cartucho de 0,5 micrómetros, enjuagando con EtOAc adicional. El filtrado se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Paso 4. Sal de trifluoroacetato de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (mezcla de cuatro isómeros)

[0647] Un vial de microondas se cargó con 2-fluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopentan-1-ol (0,056 g, 0,18 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Paso 6; 0,049 g, 0,18 mmol, AFFINITY, ARI-0167) y THF (3 mL), seguido de la adición de solución de K_2CO_3 (1,0 M, 0,525 mL, 0,525 mmol), dicloro Aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,029 g, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo con N_2 y se calentó en un baño de aceite mantenido a 90°C durante 3 horas. 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina adicional (Ejemplo 4, Paso 6; 0,024 g, 0,086 mmol), solución de K_2CO_3 (1,0 M, 0,2 mL, 0,2 mmol), se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (0,011 g, 0,013 mmol) y la reacción continuó a 90°C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo bruto se diluyó con MeCN y H_2O , se filtró y se purificó por HPCL-EM preparativa (pH = 2) y se liofilizó para proporcionar el producto como la sal de TFA (7 mg, 7%). CLEM calculada para $C_{19}H_{19}F_4N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 395,1, encontrado: 395,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (s ancho, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (ancho s, 1H), 4,77 (m, J H-F = 52,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01 - 1,75 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -66,8 (s), -73,7(s), -172,6 a -173,1 (m).

Ejemplos 62-63. 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (enantiómeros 1-2)

[0648]



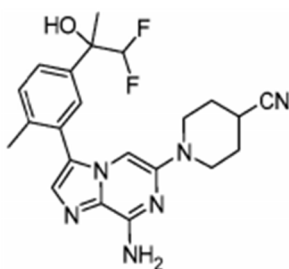
[0649] Una solución de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo (Ejemplo 8, 0,080 g, 0,203 mmol) en THF (3,38 mL) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,181 g, 2,03 mmol) seguido de trimetilaluminio (0,507 mL, 1,01 mmol) (2 M en tolueno) y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con trimetilaluminio adicional (0,70 mL, 1,40 mmol) (2 M en tolueno) y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró sobre un lecho de Celite. Después de enjuagar con MeOH (2x), el filtrado se concentró hasta un aceite ámbar. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido aceitoso (26 mg, 28%) que era una mezcla de enantiómeros. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2 x 250 mm, 5 micrones], eluyendo con etanol al 12% en hexanos, a un caudal de 18 mL/min, cargando ~ 8 mg en 800 mL de etanol). El primer pico que eluyó tuvo un tiempo de retención de 11,9 min (Ejemplo 62; Enantiómero 1). El segundo pico que eluyó tuvo un tiempo de retención de 16,1 min (Ejemplo 63, Enantiómero 2).

[0650] **Ejemplo 62 (Enantiómero 1):** 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). CLEM para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Encontrado: 452,1.

[0651] **Ejemplo 63 (Enantiómero 2):** 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). CLEM para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; Encontrado: 452,2.

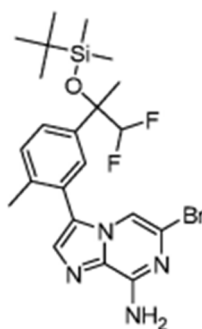
Ejemplo 64, 1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)piperidina-4-carbonitrilo

[0652]



Paso 1. 6-Bromo-3-(5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

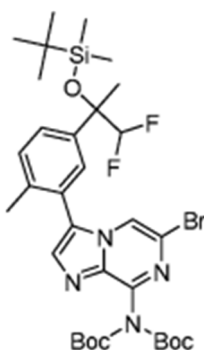
[0653]



[0654] A una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (406 mg, 1,02 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se añadió secuencialmente 2,6-lutidina (0,59 ml, 5,1 mmol) y *tert*-butildimetilsililo trifluorometano-sulfonato (0,70 ml, 3,0 mmol) y la solución resultante se agitó en un vial sellado a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (ac). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó sucesivamente con agua (2 X 4 mL), LiCl (acuoso) al 5% (3 X 4 mL), salmuera/agua al 50% (2 X 4 mL) y salmuera (2 X 4 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-60%/hexanos) para producir el compuesto del título. CLEM para C₂₂H₃₀BrF₂N₄OSi (M+H)⁺: m/z calculado = 511,1, 513,1; encontrado 511,1, 513,1.

Paso 2. Di-*tert*-butilo (6-bromo-3-(5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato

[0655]



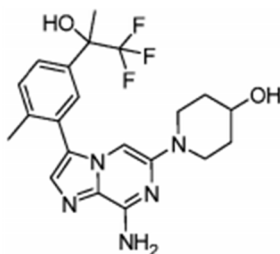
[0656] Una solución de 6-bromo-3-(5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (523 mg, 1,02 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,71 ml, 3,1 mmol) y DMAP (18 mg, 0,15 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una segunda alícuota de dicarbonato de di-*tert*-butilo (300 mL, 1,3 mmol) y DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y se continuó agitando durante 5 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 0-40%) para producir el compuesto del título. CLEM para C₂₇H₃₈BrF₂N₄O₃Si (M-Boc+2H)⁺: m/z calculado = 611,2, 613,2; encontrado 611,3, 613,3.

Paso 3. 1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)piperidina-4-carbonitrilo

[0657] Una mezcla de (6-bromo-3-(5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-il)carbamato de di-*tert*-butilo (19 mg, 0,031 mmol), piperidina-4-carbonitrilo (10 mg, 0,093 mmol), *tert*-butóxido de sodio (11,9 mg, 0,124 mmol), y *t*BuXPhos Pd G3 (Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8]) (3,7 mg, 4,7 μ mol) en dioxano (0,57 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ varias veces antes de calentar a 100°C en un vial sellado durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se filtró a través de un lecho corto de celite y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se trató con TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el producto bruto se redisolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH₂, MeCN al 10-28%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 12 min, 60 ml/min). para producir el compuesto del título. CLEM para C₂₂H₂₅F₂N₆O (M+H)⁺: m/z calculado = 427,2; encontrado 427,3.

Ejemplo 65. 1-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-ol

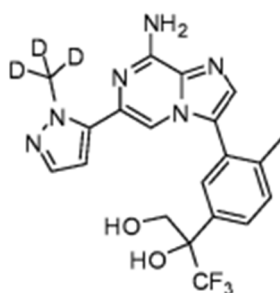
[0658]



[0659] Se utilizó un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Ejemplo 64 con la excepción de que el material de partida era 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en el Paso 1 y la amina fue piperidin-4-ol en el Paso 3. CLEM para C₂₁H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 436,2; encontrado 436,3.

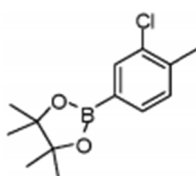
Ejemplo 66. 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (Isómero 1)

[0660]



Paso 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0661]

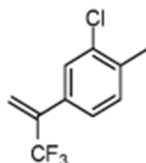


[0662] Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno (12,0 g, 58,4 mmol, Aldrich), KOAc (17,2 g, 175

mmol), bis(pinacolato)diboro (16,3 g, 64,2 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2,39 g, 2,92 mmol) en dioxano (120 mL) se calentó a 80°C durante 5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-5% en hexanos para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (12,2 g, 82%). CLEM calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BClO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 253,1$, encontrado: 253,0.

Paso 2. 2-Cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno

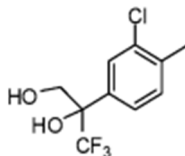
[0663]



[0664] Una mezcla desgasificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,2 g, 48,1 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (11,8 g, 67,4 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (1,0 M en agua, 144 mL, 144 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,69 g, 2,41 mmol) en THF (300 mL) se calentó bajo N_2 a 65°C durante 5 horas en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un condensador de reflujo. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con hexanos al 100% para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo claro (9,75 g, 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,98 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,79 (q, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -64,93 (s).

Paso 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

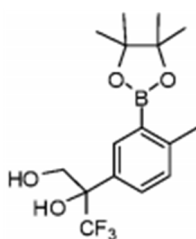
[0665]



[0666] A una solución de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (8,10 g, 36,7 mmol) en acetona (75 mL) y agua (75 mL) se añadió NMO (5,59 g, 47,7 mmol) y OSO_4 (4% en agua, 14,0 mL, 2,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró y se concentró *al vacío* para eliminar la acetona. La mezcla acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50% en hexanos (7,02 g, 75%). CLEM calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 255,0$, encontrado: 255,0. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 11,9$, 5,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 10,6$, 7,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -77,25(s).

Paso 4. 3,3,3-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol

[0667]

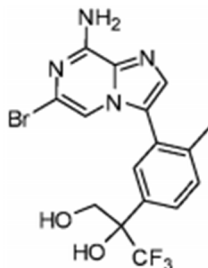


[0668] Una mezcla desgasificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (1,00 g, 3,93 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,99 g, 11,8 mmol), KOAc (2,31 g, 23,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,180 g, 0,196 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,374 g, 0,785 mmol) en dioxano (40 mL) se calentó a 120°C en un vial

sellado durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite® y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-40% en hexanos (1,16 g, 85%).

Paso 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

[0669]



[0670] Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (480 mg, 1,42 mmol, del Ejemplo 28, Paso 1), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (490 mg, 1,42 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (98 mg, 0,085 mmol) en etanol (10 mL) y Na₂CO₃ (2,0 M en agua, 1,77 mL, 3,54 mmol) se calentó a 130°C en un reactor de microondas. durante 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-8% en DCM para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (0,37 g, 61%). CLEM calculada para C₁₆H₁₅BrF₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 431,0, encontrado: 431,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

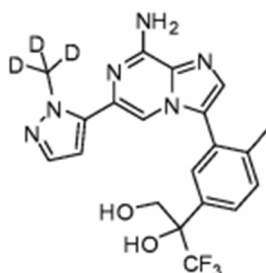
[0671] Los enantiómeros se separaron por medio de HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM, carga: 22,5 mg en 300 μL EtOH, eluyendo con 30% de EtOH en hexanos a 20 mL/min). Tiempo de retención del pico 1: 12,0 min. Tiempo de retención del pico 2: 13,6 min. El pico 1 se utilizó en el Paso 6.

Paso 6. 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (Isómero 1).

[0672] Una mezcla desgasificada de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (50,0 mg, 0,116 mmol, pico 1 del paso 5), 1-(metil-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (73 mg, 0,35 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento encontrado en el diario de compuestos marcados y radiofármacos, 55 (13), 467-469; 2012) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol) en THF (1,0 mL) y K₂CO₃ (1,0 M, 0,29 mL, 0,29 mmol) se calentó a 95°C durante 2 horas. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-8% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en una mezcla de MeCN/H₂O, congelado y se liofilizó para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (39 mg, 69%) de color blanquecino. CLEM calculada para C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 436,2, encontrado: 436,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -75,72 (s).

Ejemplo 67. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (Isómero 2)

[0673]

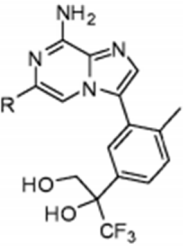
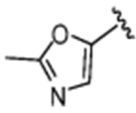


[0674] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 66, Paso 6 usando el pico 2 del Ejemplo 66, Paso 5. El producto se purificó por CL-EM (pH = 2). CLEM calculado para $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 436,2, encontrado: 436,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (R^e, J = 1,9 Hz, 1H), 3,97 (R^e, J = 11,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74,71(s), -75,72 (s).

Ejemplo 68.

[0675] El compuesto de la Tabla 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 66, usando el Pico 1 del Paso 5 y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2--dioxaborolan-2-il)oxazol (Ark Pharm) en el Paso 6.

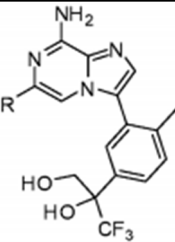
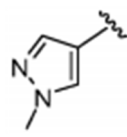
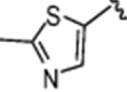
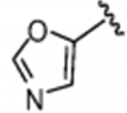
Tabla 4.

				
Nº Ej.	Nombre	R	CLEM [M+H] +	Espectros de RMN
68	2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (enantiómero único preparado)		434,1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (ancho s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ¹⁹ F RMN (470 MHz, DMSO-d ₆) δ - 75,81 (s)

Ejemplos 69-71.

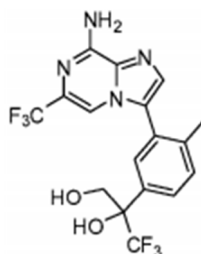
[0676] Los Ejemplos 69-71 en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 66, usando una mezcla racémica del Paso 5 y ésteres o ácidos borónicos apropiadamente sustituidos en el Paso 6. Los productos se purificaron mediante CL-EM preparativa (pH = 2).

Tabla 5.

				
Nº Ej.	Nombre	R	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
69	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mezcla racémica)		433,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74,41(s), -75,67(s)
70	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mezcla racémica)		450,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74,81(s), -75,68 (s)
71	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(oxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (mezcla racémica)		420,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74,63(s), -75,77 (s)

Ejemplos 72-73. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (Isómeros 1-2)

[0677]



[0678] Una mezcla desgasificada de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1,2-diol (1,00 g, 2,89 mmol, del Ejemplo 66, Paso 4), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (0,812 g, 2,89 mmol, del Ejemplo 4, Paso 6) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (0,472 g, 0,578 mmol) en THF (30 mL) y K₂CO₃ (1,0 M, 8,67 mL, 8,67 mmol) se calentó a 90°C en un vial sellado durante 5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con dos porciones más de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM al 0-8%.

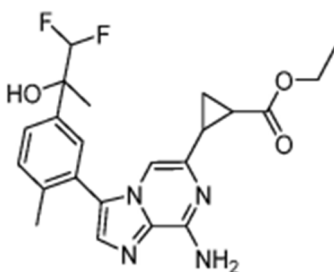
[0679] Los enantiómeros se separaron por medio de HPLC quiral (Phenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μ M, carga: 54 mg en 1,8 ml, eluyendo con 15% de EtOH en hexanos a 20 ml/min durante 30 min). Tiempo de retención del pico 1:16,0 min. Tiempo de retención del pico 2:21,9 min.

[0680] **Pico 1 (Ejemplo 72):** (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol; Isómero 1): (0,20 g, 34%). CLEM calculado para $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 421,1, encontrado: 421,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,17 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); ¹⁹F RMN (565 MHz, DMSO-d₆) δ -66,89(s), -75,89 (s).

[0681] **Pico 2 (Ejemplo 73):** (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol; Isómero 2): CLEM calculado para $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 421,1, encontrado: 421,1.

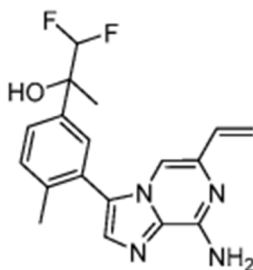
Ejemplos 74-75. Sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (isómeros 1 y 2)

[0682]



Paso 1. 2-(3-(8-Amino-6-vinylimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

[0683]



[0684] Se cargó un vial de microondas con 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1) (0,20 g, 0,50 mmol) (del Ejemplo 29, Paso 3), viniltrifluoroborato de potasio (0,19 g, 1,4 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), aducto de diclorometano (82 mg, 0,10 mmol). Se añadieron THF (8,1 mL) y 1,0 M K₂CO₃ (1,4 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min y después se calentó a 80°C durante 4 h. Se interrumpió el calentamiento y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con solución sat. NaCl (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 12-100% en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón rojizo (0,16 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (s aparente, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 17, 11 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 57 Hz, 1H), 5,56 (ancho s, 2H), 5,31 (dd, J = 11, 1,8 Hz, 1H), 2,55 (s ancho, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,69 (t, J = 1,5 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -129,3 (dd, J = 280, 56 Hz), -130,3 (dd, J = 280, 57 Hz). CLEM para $C_{18}H_{19}F_2N_4O$ (M+H)⁺: m/z calculado = 345,1; encontrado 345,1.

Paso 2. Sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-ilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (isómeros 1 y 2)

[0685] Dos reacciones se prepararon en paralelo como sigue: a una solución de 2-(3-(8-amino-6-vinylimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (75 mg, 0,22 mmol) en tolueno (1,4 mL) en un vial de microondas de 20 ml se añadió lentamente una solución de diazoacetato de etilo (230 μ L, 2,2 mmol) en tolueno (7,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2,5 días. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió 2-propanol (1,7

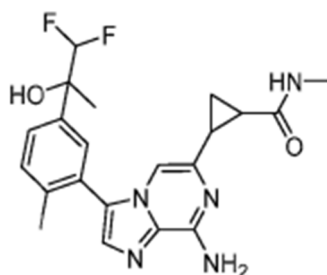
ml, 22 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente, las dos mezclas de reacción se combinaron y concentraron *al vacío* y la presión se mantuvo >40 mbar. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 28-38%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el Ejemplo 74 como un residuo amarillo (Isómero 1; primer elución, t_R = 3,7 min, 39 mg, 33%) y el Ejemplo 75 como una mezcla de un sólido de color blanquecino y un aceite de color amarillo (Isómero 2; elución segundos, t_R = 4,5 min, 76 mg, 64%).

[0686] **Ejemplo 74 (Isómero 1):** CLEM para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z calculado = 431,2; encontrado 431,1.

[0687] **Ejemplo 75 (Isómero 2):** CLEM para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z calculado = 431,2; encontrado 431,1.

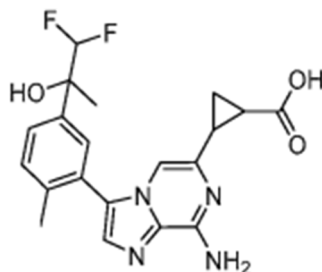
Ejemplo 76. 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropano-1-carboxamida

[0688]



Paso 1. Ácido 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico

[0689]



[0690] A una solución de sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato (8,1 mg, 0,015 mmol; se añadió el isómero 2 de los Ejemplos 74-75, Paso 2) en 2:1 THF/MeOH (220 mL) de NaOH 2,0 M (74 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar a 0°C, se añadió lentamente HCl 0,5 M (330 ml, 0,16 mmol). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 0,5 ml). Las capas orgánicas se filtraron a través de un lecho corto de Na_2SO_4 , se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título como un residuo amarillo (6,6 mg). CLEM para $C_{20}H_{21}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z calculado = 403,2; encontrado 403,1.

Paso 2. 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropano-1-carboxamida

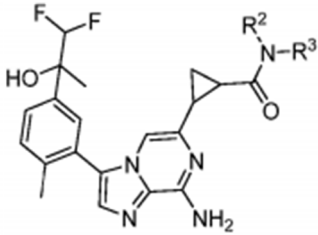
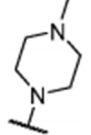

[0691] A una mezcla de metilamina (20 μ L, 0,05 mmol, 2,0 M en THF), ácido 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico (6 mg, 0,02 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (8 mg, 0,02 mmol) en DMF (400 μ L) se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (5 μ L, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 27-41% de MeCN/0,1% de NH_4OH (ac) durante 5 min, 60 mL/min) para proporcionar el título compuesto como un sólido blanco (2,3 mg, 37%). CLEM para $C_{21}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z calculado = 416,2; encontrado 416,3.

Ejemplos 77-78.

[0692] Los Ejemplos 77-78 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los procedimientos del Ejemplo

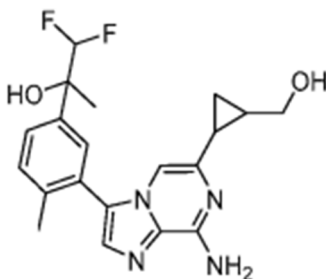
76, Paso 2, sustituyendo 1-metilpiperazina (Ejemplo 77) o 2-amino-2-metil-1-propanol (Ejemplo 78) por metilamina. Los datos se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6.

			
Nº Ej.	Nombre	-NR ² R ³	CLEM [M+H] ⁺
77	Sal de trifluoroacetato de (2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona		485,2
78	2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropano-1-carboxamida		474,2

Ejemplo 79. 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)

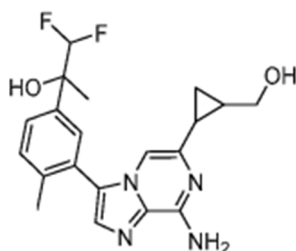
[0693]



[0694] A una solución de sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (2,6 mg, 4,8 µmol; Isómero 2 de los Ejemplos 74-75, Paso 2) en THF (0,25 mL) a 0°C se le añadió hidruro de litio y aluminio (9,6 µL, 9,6 µmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la reacción se inactivó con NaOH 1,0 M (50 mL) seguido de la adición de Na₂SO₄. Tras agitar durante 5 min y calentar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con MeOH y se filtró a través de un lecho corto de Celite. La purificación mediante (pH = 2, MeCN al 18-38%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó un sólido blanco (2,1 mg). Este material se disolvió en EtOAc y se neutralizó mediante la adición de 1M NaOH. Después de agitar durante 25 min, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se filtraron a través de un lecho corto de Na₂SO₄, se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título como un residuo transparente (1,2 mg, 65%). CLEM para C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 389,2; encontrado 389,2.

Ejemplo 80. 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1)

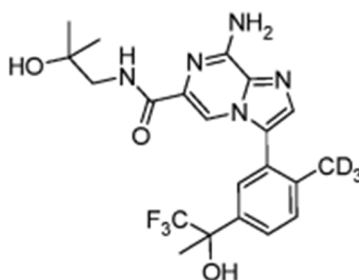
[0695]



[0696] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento análogo al Ejemplo experimental 79, sustituyendo 2-(8-amino-3-(5-(Sal de trifluoroacetato de 1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato (isómero 1 de los ejemplos 74-75, Paso 2) para sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (Isómero 2 de los Ejemplos 74-75, Paso 2). CLEM para $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z calculado = 389,2; encontrado 389,3.

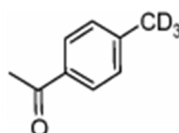
Ejemplo 81. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0697]



Paso 1 1-(4-(Metil-d₃)fenil)etan-1-ona

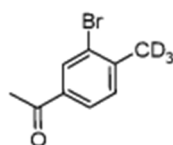
[0698]



[0699] Una solución de ácido (4-acetilfenil)borónico (1,00 g, 6,10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-*tert*-butilo (4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II) (0,108 g, 0,152 mmol) y fluoruro de cesio (3,24 g, 21,4 mmol) en DMF (10,2 mL) y agua (2,03 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, se trató con yodometano-d₃ (1,44 mL, 23,2 mmol), y se agitó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron (60-70 Torr, baño a 25°C) para dar el producto deseado (546 mg, 65,3%) como un aceite amarillo que se usó. sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). CLEM para C₉H₈D₃O (M+H)⁺: m/z = 138,1; Encontrado: 138,1.

Paso 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona

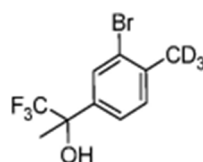
[0700]



[0701] Una suspensión de cloruro de aluminio (13,6 g, 102 mmol) en diclorometano (24 mL) con 1-(4-(metilo- d_3)fenil)etan-1-ona (6,35 g, 46,3 mmol) se trató gota a gota mediante una jeringa durante 5 min. El material residual de la jeringa se enjuagó con diclorometano (7,0 mL) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después de la exotermia inicial, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta durante 3 min, se agitó a 35°C durante 5 min y se trató con bromo (2,38 ml, 46,3 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min y luego se añadió lentamente a una mezcla de diclorometano (50 mL), 1N HCl (100 mL) y hielo. La mezcla de reacción residual se enjuagó en la mezcla de diclorometano/HCl/hielo con más diclorometano. La mezcla se calentó a temperatura ambiente (ta) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los lavados con bicarbonato de sodio y salmuera contenían producto y estos se combinaron, se acidificaron con 1 M HCl y se extrajeron con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron todas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 15%) dio el producto deseado (9,08 g, 90,8%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_9\text{H}_7\text{D}_3\text{BrO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 216,0, 218,0$; Encontrado: 216,0, 218,0.

Paso 3. 2-(3-Bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

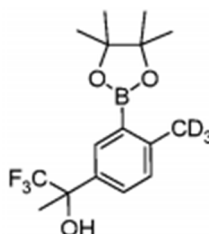
[0702]



[0703] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, el paso 1, usando 1-((metil- d_3)-3-bromo-4-(3)fenil)etan-1-ona como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,41 (s ancho, 1H), 1,76 (s, 3H).

Paso 4. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil- d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

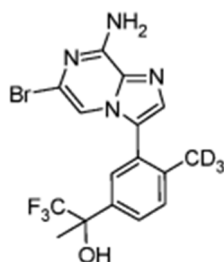
[0704]



[0705] Una suspensión de bis(pinacolato)diboro (12,8 g, 50,2 mmol) y acetato de potasio (8,63 ml, 138 mmol) en dioxano (24 mL) se trató con 2-(3-bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (13,3 g, 41,8 mmol). El 2-(3-bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol residual se enjuagó con dioxano (106 mL) y se añadió a la mezcla de reacción, que se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,16 g, 1,67 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 10 min y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro adicional (1,16 g, 1,67 mmol), desgasificado con nitrógeno durante otros 5 min, y se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se aclaró con THF y acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua/salmuera 1:1 (300 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (14,4 g, 84,7%) como un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,43 (s ancho, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 12 H). CLEM para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{D}_3\text{BF}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 334,2$; Encontrado: 334,3.

Paso 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (mezcla racémica)

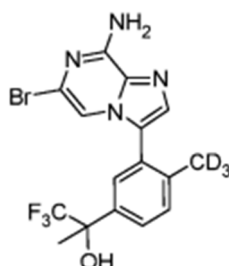
[0706]



[0707] Una solución de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (14,5 g, 35,6 mmol) en dioxano (178 mL) se trató con 6-bromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (12,1 g, 35,6 mmol), desgasificada con nitrógeno durante 5 min, tratada con aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (5,81 g, 7,11 mmol) y desgasificado con nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla de reacción se trató con carbonato de potasio 1,0 M en agua (107 ml, 107 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró sobre Celite. La Celite se aclaró con acetato de etilo y agua. El filtrado se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 5%) y la purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 100%) dio el producto deseado (13,8 g, 92,8%). CLEM para C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 418,1, 420,1; Encontrado: 418,0, 420,0.

Paso 6. Segundo enantiómero de elución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0708]

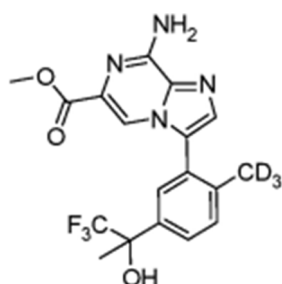


[0709] La mezcla racémica de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 20% en hexanos, a un caudal de 20 mL/min, cargando ~ 200 mg en 4 ml de etanol). El primer pico que eluyó tuvo un tiempo de retención de 9,6 min. El segundo pico que eluyó tuvo un tiempo de retención de 14,6 min.

[0710] Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). CLEM para C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺: m/z = 418,1, 420,1; Encontrado: 418,0, 420,0.

Paso 7. metil 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (solo enantiómero preparado)

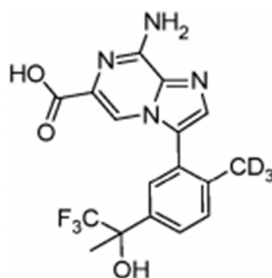
[0711]



[0712] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, Paso 5, usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Pico 2 del Paso 6) como material de partida. CLEM para C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 398,1; Encontrado: 398,3.

5 Paso 8. Ácido 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxílico (enantiómero único preparado)

[0713]



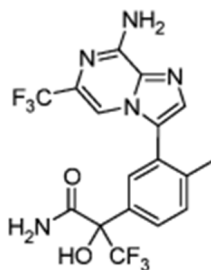
[0714] Se trató una solución de 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (4,49 g, 11,3 mmol) (enantiómero único del paso 7) en metanol (113 mL) con hidróxido de sodio 1,0 M (56,5 ml, 56,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL, luego 20 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se extrajeron con hidróxido de sodio 1,0 M adicional (3 x 20 mL). Las capas acuosas básicas combinadas se ajustaron a pH ~ 5 con ácido cítrico (7,6 g). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). La capa acuosa se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto deseado (4,06 g, 93,8%) como un sólido de color tostado que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (s ancho, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). CLEM para C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 384,1; Encontrado: 384,2.

35 Paso 9. 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0715] Una solución de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxílico (4,06 g, 10,6 mmol) (enantiómero único del paso 8) en DMF (106 mL) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 16,2 mmol) [Ark Pharm, AK-37803] y HATU (6,16 g, 16,2 mmol), se agitó durante 15 min, se trató con trietilamina (4,43 mL, 31,8 mmol) y se agitó a ta durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio saturado (150 mL), carbonato de sodio al 11% (150 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite ámbar. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 5%) dio el producto deseado (4,28 g, 89,0%) como una espuma. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,23 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). CLEM para C₂₁H₂₂D₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 455,2; Encontrado: 455,2.

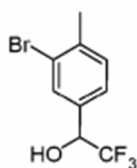
50 **Ejemplo 82. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida**

[0716]



65 Paso 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

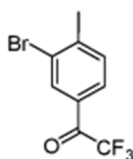
[0717]



[0718] Una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (6,51 g, 32,7 mmol) [Aldrich, 565334] en tetrahidrofurano (65,4 mL) se enfrió a 0°C y se trató con trimetil(trifluorometil)silano (6,28 mL, 42,5 mmol). La mezcla amarilla se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,654 mL, 0,654 mmol) a 0°C y se agitó durante unos minutos a 0°C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con agua (6,48 mL, 360 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (6,54 mL, 6,54 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción amarilla se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) en hexanos (0% a 50%) dio el producto deseado (8,42 g, 95,7%) en forma de un aceite amarillo. CLEM para C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺: m/z = 251,0, 253,0; Encontrado: 250,9, 252,8.

Paso 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona

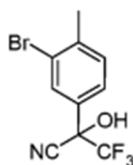
[0719]



[0720] Una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) en diclorometano (125 mL) a 0°C se trató con periodinano de Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) y se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró (mediante evaporación rotatoria con el baño de agua ajustado a 30°C) hasta un sólido aceitoso que se diluyó con éter dietílico (200 mL) que precipitó más sólidos. Esta mezcla se filtró sobre Celite® y el Celite® se enjuagó con más éter dietílico (200 mL). El filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido aceitoso. El sólido aceitoso se repartió entre éter dietílico (150 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 75 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (7,93 g, 95,0%) como un aceite que se usó sin más purificación. CLEM para C₉H₇BrF₃O (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Encontrado: 267,1, 268,9.

Paso 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanonitrilo

[0721]

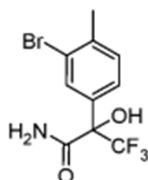


[0722] Una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (7,92 g, 29,7 mmol) en diclorometano (29,7 mL) se trató con cianuro de trimetilsililo (8,70 mL, 65,2 mmol), cianuro de potasio (0,290 g, 4,45 mmol) y 18-corona-6 (0,290 g, 1,10 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió con un baño de hielo debido a una exotermia después de la adición de 18-corona-6. La mezcla de reacción se concentró (mediante evaporación rotatoria con el baño de agua ajustado a 28°C) para dar un sólido de color óxido. El sólido se disolvió en THF (29,6 mL), se enfrió a 0°C, se trató con 1,8 M HCl (10,9 mL, 19,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La reconcentración en hexanos dio el producto deseado (8,70 g, 99,8%) como un sólido naranja que se usó sin purificación adicional. CLEM para C₉H₇BrF₃O

(M-CN)⁺: m/z = 267,0, 269,0; Encontrado: 266,9, 269,0.

Paso 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (segundo enantiómero eluyente)

[0723]

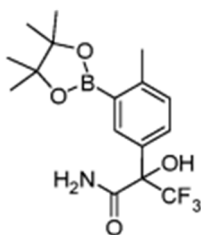


[0724] Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanonitrilo (8,70 g, 29,6 mmol) en 1,4-dioxano (59,2 mL) a 0°C se trató con HCl concentrado (9,00 ml, 108 mmol) que había sido pre-enfriado en un baño de hielo. Mientras se agitaba a 0°C, la mezcla de reacción se burbujó con gas HCl durante 45 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 61 h. La mezcla de reacción se burbujó con nitrógeno durante 10 min para eliminar parte del HCl, se enfrió a 0°C y se diluyó con salmuera (200 mL), agua (50 mL) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se diluyó con agua (100 mL) para disolver los sólidos restantes. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% a 60%) dio el producto racémico como un sólido aceitoso amarillo. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 95% en hexanos, a una velocidad de flujo de 18 mL/min, cargando aproximadamente 100 mg en 2 ml de etanol) para dar el segundo enantiómero de elución deseado (4,50 g, 48,8%) como un aceite amarillo viscoso. El primer enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 4,0 min. El segundo enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 5,3 min.

[0725] Segundo enantiómero de elución: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). CLEM para C₁₀H₁₀BrF₃NO₂ (M+H)⁺: m/z = 312,0, 314,0; Encontrado: 312,0, 314,0.

Paso 5. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida

[0726]



[0727] Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (3,57 g, 11,5 mmol) (Ejemplo 1, Paso 4, segundo enantiómero de elución) en 1,4-dioxano (57,2 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (3,49 g, 13,7 mmol) y acetato de potasio (3,71 g, 37,8 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,482 g, 0,687 mmol), se desgasificó durante 5 min y se agitó a 100°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se filtró sobre Celite® y se enjuagó con acetato de etilo adicional (100 mL). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta una espuma marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (3,35 g, 81,5%) como una espuma amarilla espesa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 12 H). CLEM para C₁₆H₂₂BF₃NO₄ (M+H)⁺: m/z = 360,2; Encontrado: 360,1.

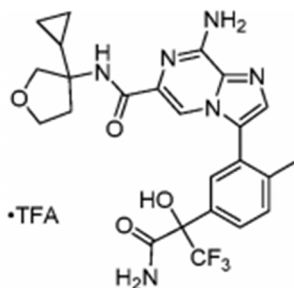
Paso 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida

[0728] Una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (7,50 g, 26,7 mmol) y 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (10,5 g, 29,4 mmol, Ejemplo 82, Paso 5) en 1,4-dioxano (133 mL) se trató con carbonato de potasio 1,0 M en agua (53,4 ml, 53,4 mmol), se desgasificó con nitrógeno 5 min, se trató con aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (3,27 g, 4,00 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min más y se agitó a 100°C durante 19 h. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (200 mL) y salmuera (50 mL), se filtró sobre Celite y el Celite se aclaró con acetato de etilo

adicional. La capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta una espuma marrón. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MeOH en diclorometano (0% a 10%) dio el producto deseado como una espuma de color rojo/marrón que no era completamente puro. Este material se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna flash usando MeOH en diclorometano (0% a 15%) para dar el producto deseado como una espuma naranja/marrón que todavía no era completamente pura. Este material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo (que contiene 5% de MeOH) en hexanos (0% a 100%) para dar el producto deseado como una espuma blanca que todavía contenía una impureza. Este material se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna flash usando acetonitrilo (que contiene MeOH al 5%) en diclorometano (0% a 100%) para dar el producto deseado (4,67 g, 40,4%) como una espuma blanca. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 434,1; Encontrado: 434,1.

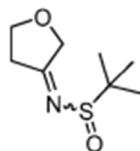
Ejemplo 83. Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(3-ciclopropiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1.2-*a*]pirazin-6-carboxamida

[0729]



Paso 1. *N*-(Dihidrofuran-3(2*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

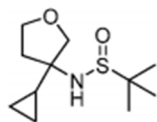
[0730]



[0731] Una solución de dihidrofuran-3(2*H*)-ona (300 mg, 3,48 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (422 mg, 3,48 mmol) y se calentó isopropóxido de titanio (IV) (1,07 ml, 3,66 mmol) en THF (5 mL) a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se vertió en salmuera. Se filtró la suspensión y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se utilizó sin purificación. CLEM calculada para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 190,1, encontrado: 190,1.

Paso 2. *N*-(3-ciclopropiltetrahydrofuran-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0732]

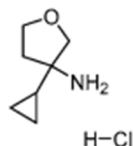


[0733] A una solución de *N*-(dihidrofuran-3(2*H*)-iliden)-2-metilpropano-trimetilaluminio (0,12 ml, 0,23 mmol) a 2-sulfinamida (40 mg, 0,21 mmol) en tolueno (1 mL) a -78°C se añadió y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. En un recipiente de reacción separado, se trató una solución de bromociclopropano (60 ml, 0,75 mmol) en Et_2O (1,0 mL) a -78°C con *sec*-butil-litio (0,54 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La solución que contenía el complejo de sulfinamida se transfirió gota a gota mediante una cánula a la solución recién preparada de ciclopropil-litio (0,85 ml, 0,63 mmol) en Et_2O (1 mL). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se

concentró. El residuo se utilizó sin purificación. CLEM calculado para $C_{11}H_{22}NO_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 232,1$, encontrado: 232,2.

Paso 3. Clorhidrato de 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-amina

[0734]



[0735] *N*-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (49 mg, 0,21 mmol) se agitó en HCl (4M/dioxano) (2 ml)/MeOH (2 mL) durante 30 min y se concentró. El sólido residual se trituró con éter y se usó sin purificación. Se supuso un rendimiento cuantitativo y no se recopilaron datos analíticos.

Paso 4. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, trifluoroacetato

[0736] A una solución de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico (10 mg, 24 μ mol), clorhidrato de 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-amina (10 mg, 73 μ mol), y HATU (11 mg, 29 μ mol) en DMF (1,0 mL) se añadió DIPEA (13 μ l, 73 μ mol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH 2). CLEM calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 519,2$, encontrado: 519,2.

Ejemplos 84-85.

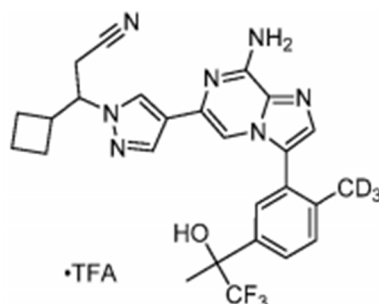
[0737] Estos compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 83, utilizando la apropiada amina disponible en el comercio en el Paso 4.

Tabla 7.

Nº Ej.	Nombre	R	CLEM [$M+H$] ⁺
84	8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, trifluoroacetato (mezcla de diastereómeros)		507,2
Nº Ej.	Nombre	R	CLEM [$M+H$] ⁺
85	8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, trifluoroacetato		561,2

Ejemplo 86. 3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d₃)5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanenitrilo, trifluoroacetato.

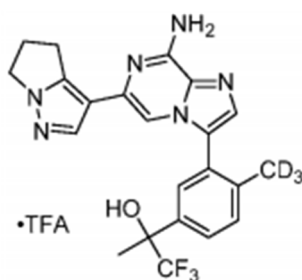
[0738]



[0739] A una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol [Ejemplo 81, Paso 5] (10 mg, 24 μ mol), 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (10,8 mg, 36 μ mol, como se describe en WO2009064835) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2 mg, 2,4 μ mol) en dioxano (1 ml) y agua (0,5 mL) se añadió carbonato de sodio (7,6 mg, 72 μ mol). La mezcla de reacción se roció con N₂ y se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH 2). CLEM calculado para C₂₆H₂₄D₃F₃N₇O (M+H)⁺: m/z = 513,2, encontrado: 513,3.

Ejemplo 87. 2-(3-(8-Amino-6-(5,6-dihidro-4H-pirrol-1-yl)pirazol-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metilo-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, trifluoroacetato

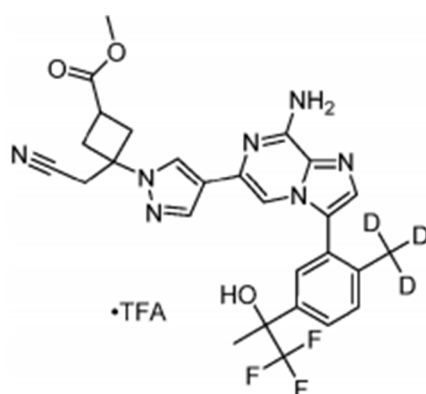
[0740]



[0741] Este compuesto se preparó siguiendo un procedimiento idéntico al descrito para el Ejemplo 86, utilizando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1-ylpirazol (Aurum Pharmatech) en lugar de 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo. CLEM calculado para C₂₂H₁₉D₃F₃N₆O (M+H)⁺: m/z = 446,2, encontrado: 446,1.

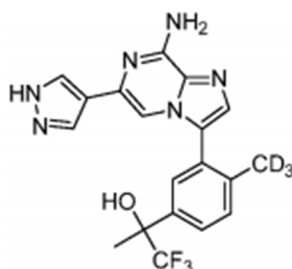
Ejemplo 88. 3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carboxilato de metilo, trifluoroacetato

[0742]



Paso 1. 2-(3-(8-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0743]



[0744] Una mezcla de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (150 mg, 0,36 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (158 mg, 0,54 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,6 mg, 0,018 mmol), y carbonato de sodio (114 mg, 1,08 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) se roció con N₂ y se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (0-100% EtOAc/hexanos seguido de 0-25% MeOH/DCM) para producir el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido). CLEM calculada para C₁₉H₁₅D₃F₃N₆O (M+H)⁺: m/z = 406,2, encontrado: 406,2.

Paso 2. 3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carboxilato de metilo, trifluoroacetato

[0745] A una solución de 2-(3-(8-amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (20 mg, 49 μmol de metilo se añadió mol) en acetonitrilo (1 ml) de 3-(cianometil)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (37 mg, 0,25 mmol) y DBU (37 μL, 0,25 mmol, como se describe en WO2009114512), y la reacción la mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH 2). CLEM calculado para C₂₇H₂₄D₃F₃N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 557,2, encontrado: 557,2.

Ejemplos P1-P6.

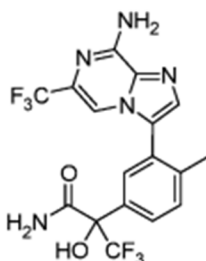
[0746] En los siguientes Ejemplos P1-P6, análisis difracción de polvo de rayos X se llevó a cabo en un instrumento de difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Advance ECO (XRPD) con los siguientes parámetros: fuente de radiación es Cu en detector 1,5418 Å y LYNXEYETM y potencia de rayos X de 40 KV, 25 mA. El polvo de la muestra se dispersó en un portamuestras de fondo cero. Las condiciones generales de medición fueron: ángulo inicial - 3°; Ángulo de parada: 30°; Muestreo - 0,015 grados; y velocidad de escaneo - 2 grados/min.

[0747] Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) se llevó a cabo en una calorimetría diferencial de barrido de instrumento TA, Discovery DSC2500 con inyector automático. Las condiciones experimentales generales fueron: 20-300°C a 10°C/min, flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min, utilizando una placa de muestra de aluminio.

[0748] El análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo en un analizador termogravimétrico de instrumento TA, TGA5500 con un muestreador automático en las siguientes condiciones: Rampa a 10°C/min. de 25°C a 600°C; nitrógeno gaseoso a 25 ml/min de flujo de purga de equilibrio; y placa de muestra de platino.

Ejemplo P1. Preparación y caracterización de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, Forma cristalina I (base libre)

[0749]



[0750] Se cargó un vial con 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0,050 g, 0,115 mmol) y se agitó a 80°C con una temperatura de 1:2 se añadió gota a gota una solución premezclada de acetato de isopropilo (0,676 ml)/heptano (1,34 ml). Después de agregar 2 ml, el sólido no se disolvió completamente y quedó algo en el fondo del vial. Después de que casi todos los sólidos se hubieran disuelto, se formaron nuevos sólidos en las paredes del vial. Se habían formado más sólidos después de agitar a 80°C durante

2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se lavaron con heptano. Los sólidos se recogieron y secaron a presión reducida durante 30 min para dar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3, 3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma I) (33,2 mg, 66,4%) como un sólido blanco.

- 5 **[0751]** La forma I se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 1 y los datos de los picos se dan en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8. Datos máximos de XRPD para la Forma I.

	2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
10	8,2	0,9
	8,6	21,5
	9,5	34,3
	10,3	92,1
15	10,8	1,0
	12,8	1,1
	13,0	5,0
	13,6	7,8
20	14,2	4,1
	14,9	100
	16,5	2,3
	17,3	43,8
	17,8	22,6
25	18,1	1,3
	19,0	29,9
	19,2	49,7
	19,5	8,1
	19,9	1,6
30	20,1	25,4
	20,4	15,1
	20,6	39,6
	21,2	16,8
35	21,5	6,6
	21,8	0,6
	22,2	26,6
	22,5	4,0
	23,0	0,8
40	23,6	3,2
	24,0	42,4
	24,3	8,2
	24,6	4,2
	25,6	7,4
45	25,8	7,6
	26,3	4,3
	26,8	12,9
	27,4	9,9
50	27,9	4,4
	28,2	1,7
	28,7	37,4
	29,6	1,3

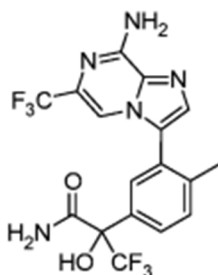
- 55 **[0752]** El análisis de DSC de la Forma I reveló un pico con una temperatura de inicio de 191,9°C y un máximo a 193,2°C. El termograma DSC se proporciona en la Figura 2.

[0753] El análisis de TGA de la Forma I reveló una pérdida de peso significativa por encima de 200°C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 3.

- 60 **[0754]** La Forma I se confirmó como una forma cristalina anhidra, no solvatada.

Ejemplo P2. Preparación y caracterización de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, Forma cristalina II (base libre)

- 65 **[0755]**



[0756] Aproximadamente 100 mg de base libre de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida se disolvió en 1 ml de acetato de isopropilo en un vial de vidrio transparente de 4 ml. A la solución, se le añadieron 2 ml de heptano con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se secó al aire para dar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma II).

[0757] La Forma II se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. Se muestra el patrón XRPD de la Forma II en la Figura 4 y los datos de los picos se dan en la Tabla 9 a continuación.

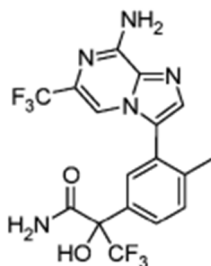
Tabla 9. Datos máximos de XRPD para la Forma II.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
9,1	29,8
10,0	2,2
11,1	38,6
12,6	77,6
13,5	24,8
14,1	5,6
15,4	3,6
16,1	24,0
16,9	41,4
18,0	75,7
18,4	35,0
19,0	77,5
19,7	25,5
19,9	19,5
20,1	40,9
20,5	58,2
21,0	1,1
21,4	2,1
21,6	1,3
21,9	100
23,7	29,4
23,8	39,7
25,1	22,5
25,3	33,1
25,8	33,9
26,3	13,6
26,4	3,3
27,3	35,5
28,3	13,2
29,6	15,4

[0758] El análisis de DSC de la Forma II reveló un pico con una temperatura de inicio de 177,2°C y un máximo a 179,7°C. El termograma DSC se proporciona en la Figura 5.

[0759] El análisis de TGA de la Forma II reveló una pérdida de peso significativa por encima de 200°C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 6.

[0760] La Forma II se confirmó como una forma cristalina anhidra, no solvatada.

Ejemplo P3. Preparación y caracterización de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, Forma cristalina III (base libre)**[0761]**

[0762] Aproximadamente 72 mg de base libre de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida se disolvió en 1 ml de MeOH en un vial de vidrio transparente de 4 ml. La solución se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente. El sólido resultante, que es un solvato de MeOH, se secó a 60°C al vacío durante la noche para producir 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma III).

[0763] La forma III se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma III se muestra en la Figura 7 y los datos de los picos se dan en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Datos máximos de XRPD para la Forma III.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
8,1	10,0
10,6	44,4
12,4	5,0
12,8	6,7
13,5	100
14,2	60,9
15,8	3,3
16,4	25,7
17,1	28,3
17,9	29,1
19,8	7,8
20,3	60,6
20,8	15,8
21,6	2,7
22,3	6,5
22,8	10,9
23,5	10,8
24,1	24,6
24,6	15,0
24,8	18,0
25,2	10,0
25,8	10,8
26,6	13,0
27,5	24,0
28,8	6,8
29,2	4,8
29,8	2,1

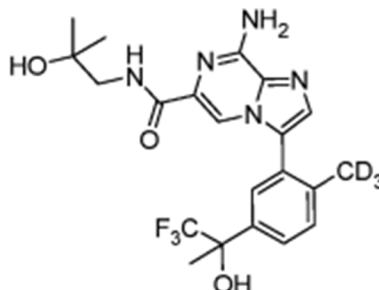
[0764] El análisis de DSC de la Forma III reveló un pico con una temperatura de inicio de 134,3°C y un máximo a 143,0°C. El termograma DSC se proporciona en la Figura 8.

[0765] El análisis de TGA de la Forma II reveló una pérdida de peso significativa por encima de 200°C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 9.

[0766] La Forma III se confirmó como una forma cristalina anhidra, no solvatada.

Ejemplo P4. Preparación y caracterización de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-ilo)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina I (base libre)

[0767]



[0768] Se cargó un fondo redondo con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (4,60 g, 10,1 mmol) y acetato de isopropilo (25,5 mL) que se calentó a 80°C. La mezcla se agitó a 80°C y comenzaron a formarse sólidos en 5 min. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Se interrumpió el calentamiento y la mezcla se agitó durante 1 h mientras se enfriaba a ta. La mezcla se trató con heptano (25,5 mL) gota a gota desde un embudo de adición durante 35 min y se agitó a ta durante 40 min. Los sólidos se recogieron, se lavaron con acetato de isopropilo/heptano 1:1 (10 mL) y se secaron a presión reducida a 60°C durante 24 h para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidropipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I) (4,16 g, 90,4%).

[0769] La forma I se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 10 y los datos de los picos se dan en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11. Datos máximos de XRPD para el Forma I.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,2	100
10,4	6,4
11,3	6,0
11,5	3,7
11,9	17,3
12,5	10,1
13,8	3,5
14,4	5,5
15,6	51,0
16,0	55,2
16,7	66,3
16,9	7,5
17,4	2,9
18,3	8,6
18,8	17,1
19,2	1,4
19,9	20,4
20,2	1,4
20,7	24,4
21,0	4,1
21,2	47,0
21,8	3,7
22,3	16,6
23,2	17,0
24,1	12,4
24,4	1,9
24,8	1,7
24,9	0,9
25,3	0,8
25,5	3,9

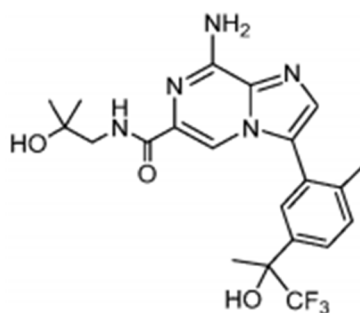
(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
25,9	1,5
27,0	14,7
27,3	3,4
27,9	5,8
29,1	1,4
29,7	1,2

[0770] El análisis por DSC de la Forma I reveló un pico con una temperatura de inicio de 173,4°C y un máximo a 179,0°C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 11. La Forma I se confirmó como una forma cristalina anhidra, no solvatada.

Ejemplo P5. Preparación y caracterización de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina I (base libre)

[0771]



[0772] Un matraz de fondo redondo se cargó con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómero 2 del Ejemplo 2, Paso 8; 184 g, 408 mmol) y acetato de isopropilo (950 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente (TA) y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se recogieron para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I, 152 g, 82,8%).

[0773] La forma I se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 12 y los datos de los picos se dan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12. Datos máximos de XRPD para la Forma I.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,2	31,8
9,6	0,6
10,4	8,8
11,4	12,4
11,6	6,7
12,0	15,6
12,4	4,2
12,6	3,9
13,9	6,0
14,4	10,6
15,1	0,5
15,6	100
16,0	26,8
16,7	49,1
16,9	12,6
17,4	2,9
18,3	9,0
18,9	5,4
19,3	4,3
19,9	19,4

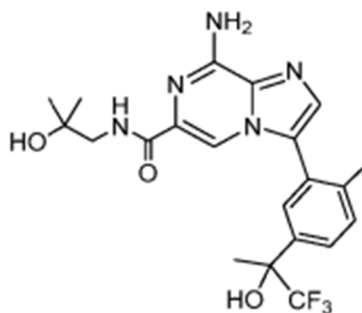
(Continuación)

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
20,2	2,6
20,7	68,4
21,0	4,0
21,3	21,9
21,9	5,2
22,3	10,4
22,9	0,6
23,2	29,4
23,8	0,5
24,1	8,9
24,4	1,3
24,8	1,5
25,0	1,1
25,5	8,2
26,0	2,3
27,1	16,8
27,3	2,2
28,0	7,9
29,1	3,0
29,7	0,4

[0774] El análisis de DSC de la Forma I reveló un pico con una temperatura de inicio de 172,2°C y un máximo a 174,2°C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 13. La Forma I se confirmó como una forma cristalina anhidra, no solvatada.

Ejemplo P6. Preparación y caracterización de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, forma cristalina II (base libre)

[0775]



[0776] Se cargó un vial con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómero 2 del Ejemplo 2, Paso 8; 252 mg, 0,559 mmol) y acetato de isopropilo (1,25 mL) y los sólidos se disolvieron lentamente. La mezcla se trató con heptano (0,35 mL) hasta que persistieron los sólidos. La mezcla se calentó a 80°C durante 30 min y se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se recogieron para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma II, 116 mg, 46,0%).

[0777] La Forma II se confirmó como un sólido cristalino según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma II se muestra en la Figura 14 y los datos de los picos se dan en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13. Datos máximos de XRPD para la Forma II.

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,3	59,1
6,2	0,5
7,4	100
8,6	7,6

(Continuación)

	2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
5	11,3	2,1
	13,3	34,1
	14,7	10,5
	14,9	4,1
	15,3	58,1
10	15,5	47,3
	17,0	78,5
	17,2	41,1
	18,1	34,9
	18,8	63,6
15	19,6	15,1
	19,8	10,0
	20,1	79,7
	20,8	0,6
20	21,4	32,3
	22,4	1,5
	22,7	6,9
	23,5	36,0
	24,1	6,8
25	25,1	6,3
	25,8	28,3
	26,2	18,0
	26,5	13,9
	26,9	1,0
30	27,3	19,5
	27,9	14,6
	28,4	3,1
	28,6	4,0
35	29,0	3,9
	29,3	3,8
	29,6	2,4

[0778] El análisis de DSC de la Forma II reveló un pico con una temperatura de inicio de 161,7°C y un máximo a 165,4°C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 15. La Forma II se confirmó como una forma cristalina anhidra, no solvatada.

Ejemplo P7. Preparación y caracterización monocristalina de sal del ácido bromhídrico (HBr) 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida

[0779] La base libre de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (98,81 mg) se disolvió en 2,5 mL de metanol en un vial de vidrio transparente de 4 mL. A la solución, se le añadieron 42,4 µL de solución acuosa de HBR 6M (1,2 eq.) y se mezcló bien. La solución se evaporó a temperatura ambiente para obtener cristales de sal de HBr.

[0780] Datos de cristal: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, de metanol, incoloro, placa irregular, ~ 0,450 x 0,210 x 0,060 mm, monoclinico, C2, a = 20.055(7) Å, b = 10,115 (4) Å, c = 21,363 (8) Å, beta = 94,953 (7), Vol = 4318 (3) Å³, Z = 4, T = -40°C, Peso de la fórmula = 1060,52, Densidad = 1,631 g/cm³, µ (Mo) = 1,98 mm⁻¹.

[0781] Recopilación de datos: La recopilación de datos se realizó utilizando un sistema Bruker SMART APEX-II CCD, radiación MoKalfa, tubo de enfoque estándar, potencia del ánodo = 50 kV x 30 mA, distancia entre el cristal y la placa = 5,0 cm, 512 x 512 píxeles/fotograma, centro del haz = (259,19, 253,13), fotogramas totales = 2635, oscilación/fotograma = 0,50°, exposición/fotograma = 40,1 seg/fotograma, integración SAINT, hkl min/max = (-26,26, -12,13, -27,27), entrada de datos a shelx = 38968, datos únicos = 9756, rango de dos theta = 4,51 a 55,43°, completitud a dos theta 55,43 = 99,60%, R(int-*xl*) = 0,0672, corrección SADABS aplicada.

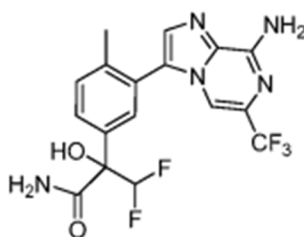
[0782] Solución y refinamiento: La estructura cristalina se resolvió usando XS(Shelxtl) y se refinó usando el paquete de software shelxtl. El refinamiento se realizó mediante mínimos cuadrados de matriz completa en F², factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4,2,6,8 y 6,1,1,4, número de datos = 9756, número de restricciones = 1, número de parámetros = 584, relación datos/parámetro = 16,71, bondad de ajuste en F2 = 1,14, índices R [*l*>4sigma(*l*)] R1 = 0,0648, wR2 = 0,1560, índices R (todos los datos) R1 = 0,1004, wR2 = 0,1719, pico y agujero de diferencia máxima =

1,795 y -0,642 e/Å³, parámetro de flack refinado = 0,038(6). Todos los átomos de hidrógeno se idealizaron utilizando un modelo de conducción.

[0783] Resultados: Este análisis confirmó la estructura de sal de ácido bromhídrico de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida. La unidad asimétrica contiene dos moléculas de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida, dos bromuros para equilibrar la carga y una molécula de disolvente de metanol, como se muestra en las Figuras 16A-16B. La configuración enantiomérica se basó en el parámetro Flack que se refinó a 0,038(6). Este estudio determinó la configuración absoluta en los centros quirales C15 = S- y C35 = S-.

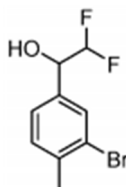
Ejemplo 89. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamida

[0784]



Paso 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol

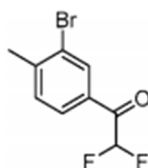
[0785]



[0786] A una solución de (difluorometil)trimetilsilano (5,1 g, 42 mmol) en DMF seco (20 mL) a 0°C se añadió 3-bromo-4-metilbenzaldehído (4,1 g, 21 mmol) seguido de fluoruro de cesio (0,44 g, 2,9 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C, se añadieron agua (2,0 mL) y fluoruro de tetra *n*-butilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (4,2 mL, 4,2 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. La mezcla de reacción amarilla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con Et₂O (150 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite de color óxido. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano, 0-60% dio el compuesto deseado como un aceite amarillo, 3,6 g, 69%. CLEM calculada para C₉H₈BrF₂ (M-OH)⁺: m/z = 233,0, 235,0; Encontrado: 232,9, 235,1

Paso 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona

[0787]

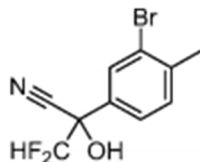


[0788] Se trató una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (3,6 g, 14 mmol) en diclorometano (57 mL) a 0°C con periodinano de Dess-Martin (9,1 g, 22 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1,0 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite. Se añadió Et₂O y precipitó un sólido. Se filtró la mezcla suspendida. El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de NaCl, se

secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. La solución se concentró hasta un aceite amarillo, 2,3 g, 64%. CLEM para $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrF}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calculado para ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 249,0, 251,0$; Encontrado: 248,9, 251,0

Paso 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanonitrilo

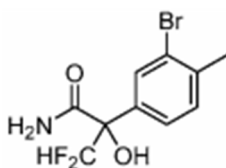
[0789]



[0790] A una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (2,3 g, 9,0 mmol) en diclorometano (9,0 mL) bajo N_2 se añadió cianuro de trimetilsililo (2,7 ml, 20 mmol), cianuro de potasio (88 mg, 1,4 mmol), y 18-corona-6 (88 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo nitrógeno. El sólido se disolvió en THF (9,0 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió HCl acuoso (1,8 M, 0,37 mL) con agitación a 0°C . Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h. Se añadió agua (75 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3 x 75 ml). Los extractos de Et_2O combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un sólido naranja, 2,5 g, 100%.

Paso 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamida

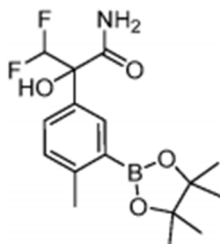
[0791]



[0792] A una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanonitrilo (21,5 g, 78 mmol) en dioxano (156 mL) bajo N_2 en HCl 0°C se añadió (concentrado) (24 ml, 284 mmol) (previamente enfriado en un baño de hielo). Mientras se enfriaba a 0°C , la mezcla de reacción se burbujó vigorosamente con gas HCl durante 10 min. El recipiente de reacción se tapó herméticamente. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl (20 mL), agua (10 mL) y EtOAc (250 mL). La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó en una columna de gel de sílice, EtOAc/hexano, 0-60%. Las fracciones de producto se concentraron hasta un aceite amarillo, 17 g. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 85% en hexanos, a un caudal de 20 mL/min, cargando aproximadamente 100 mg en 2 ml de etanol) para dar el segundo enantiómero de elución deseado (8,0 g, 35%) como un aceite viscoso. El primer enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 4,2 min. El segundo enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 6,4 min. En segundo lugar eluyendo enantiómero: CLEM calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 294,0, 296,0$; Encontrado: 294,0, 296,0.

Paso 5. 3,3-Difluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida

[0793]



[0794] Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamida (1,1 g, 3,7 mmol), (Paso 4, segundo

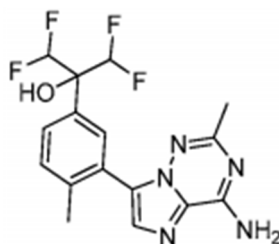
isómero de elución), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,2 g, 4,5 mmol), acetato de potasio (1,2 g, 12,3 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (105 mg, 0,15 mmol) en THF (12 mL) se desgasificó durante 5 min con N₂. La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc. El filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) proporcionó el producto deseado en forma de aceite transparente. El rendimiento del producto es: 78%, 1,0 g. CLEM calculada para C₁₆H₂₃BF₂NO₄ (M+H)⁺: m/z = 342,2; Encontrado 342,2.

Paso 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamida

[0795] Se cargó un vial con 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (700,0 mg, 2,5 mmol) y 3,3-difluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (1,1 g, 3,2 mmol) en THF (12,5 ml). A la mezcla se le añadió carbonato potásico acuoso (5,0 ml, 5,0 mmol) y la mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min. Se añadió a la mezcla un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (407 mg, 0,50 mmol) y se burbujeó N₂ durante 5 min. La reacción se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se evaporó y el residuo se secó al vacío durante 2 horas. El material crudo se disolvió en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice (carga al 1%). La purificación en columna de gel de sílice utilizando EtOAc al 0-100% en hexano. El rendimiento del producto es 620 mg, 60%, CLEM calculado para C₁₇H₁₅F₅N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 416,1; Encontrado 416,2. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

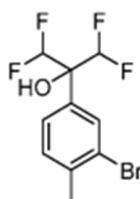
Ejemplo 112. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (1,3 TFA:1 molécula Ejemplo 112)

[0796]



Paso 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenilo)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol

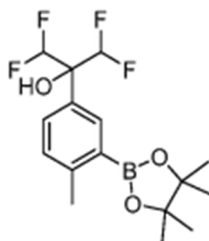
[0797]



[0798] Una mezcla de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (0,50 g, 2,3 mmol), *N,N*-dimetilformamida (9,0 ml, 0,12 mmol) y cloruro de oxalilo (1,6 ml, 3,3 mmol, 2,0 M en CH₂Cl₂) en CH₂Cl₂ (0,70 ml) se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró en atmósfera inerte. El sólido amarillo resultante se disolvió en MeCN anhidro (2,3 ml). Trimetil(bromodifluorometil)silano (1,1 ml, 7,0 mmol) (Combi-Blocks, QC-0668), trifenilfosfina (1,5 g, 5,8 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)pirimidinona (1,1 ml, 9,3 mmol) se añadieron sucesivamente. El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 d. La reacción se detuvo mediante la adición de piridina acuosa (2,3 ml, 9,3 mmol, 4,0 M). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con éter metílico de *terc*-butilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-50% de metiléter de *terc*-butilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0,57 g, 77%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,24 - 5,87 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). ¹⁹F RMN (565 MHz, CDCl₃) δ -130,50 - -131,46 (m), -131,74 - -132,68 (m).

Paso 2. 1,1,3,3-Tetrafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

[0799]



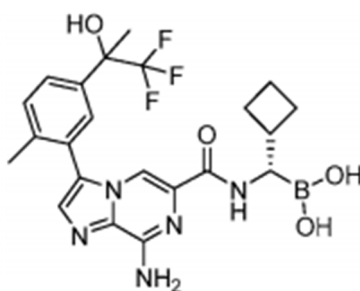
[0800] Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (78 mg, 0,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (79 mg, 0,31 mmol), acetato de potasio (84 mg, 0,86 mmol), y bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (7 mg, 10 μ mol) en tetrahidrofurano (1,0 mL) se desgasificó durante 5 min con N_2 . La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_{16}H_{22}BF_4O_3$ ($M+H$)⁺: calculado m/z = 349,2; encontrado 349,1.

Paso 3. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (1,3 TFA:1 molécula Ejemplo 112)

[0801] Una mezcla de 7-bromo-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-4-amina 2.2.2-trifluoroacetato (17 mg, 0,053 mmol) (del Ejemplo 2, Paso 5), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (8,7 mg, 11 μ mol), 1,1,3,3-tetrafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (30 mg, 0,085 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 mL), y se desgasificó 1,0 M K_2CO_3 (110 μ L, 0,11 mmol) con N_2 durante 5 min y luego se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Na_2SO_4 y Celite®, enjuagando con MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 21-41%/TFA (ac.) al 0,1% durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 54%). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (t aparente, J = 53,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). ^{19}F RMN (470 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74,78(s), -129,06 - -131,20 (m), -131,72--133,01 (m). CLEM para $C_{16}H_{16}F_4N_5O$ ($M+H$)⁺: m/z calculado = 370,1; encontrado 370,1.

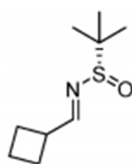
Ejemplo 117. Ácido ((1S)-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)borónico

[0802]



Paso 1. (S,E)-N-(ciclobutilmetilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida

[0803]

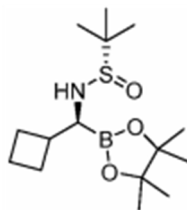


[0804] Una mezcla de (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,50 g, 4,1 mmol) (Aldrich, 513210), ciclobutanocarbaldehído (0,37 ml, 4,1 mmol) y etóxido de titanio (IV) (1,7 ml, 8,3 mmol) se calentó a 70°C en un microondas durante 10 min.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se vertió en salmuera (1 ml) mientras se agitaba rápidamente. Después de agitar durante 10 min, la suspensión resultante se filtró a través de Celite® y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (15-45% de éter metílico de terc-butilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un líquido transparente (0,64 g, 83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,25 (m, 1H), 2,35 - 2,12 (m, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,20 (s, 9H). CLEM para C₉H₁₈NOS (M+H)⁺: calculado *m/z* = 188,1; encontrado 188,1.

Paso 2. (S)-N-((S)-Ciclobutilo(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

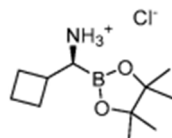
[0805]



[0806] Una mezcla de tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (1,2 mg, 3,2 μmol), tolueno (53 μL), sulfato de cobre acuoso(II) (110 μL, 3,2 μmol, 30 mM) y bencilamina (1,5 μL, 0,013 mmol) se agitó rápidamente a ta durante 10 min. Se añadió una solución de (S,E)-N-(ciclobutilmetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (50 mg, 0,27 mmol) en tolueno (480 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió bis(pinacolato)diboro (140 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó rápidamente durante la noche durante la cual se calentó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice desactivado (100: 35 SiO₂/H₂O). El filtrado se concentró para producir el producto bruto (>95:5 dr), que se llevó a cabo sin purificación adicional. Si bien no se deseaba ceñirse a la teoría, la estereoquímica de la carbinamina se asignó por analogía a un informe bibliográfico anterior (véase, por ejemplo, Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2014, 79, 3671). CLEM para C₁₅H₃₁BNO₃S (M+H)⁺: *m/z* calculado = 316,2; encontrado 316,1.

Paso 3. Clorhidrato de (S)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamina

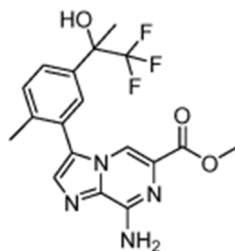
[0807]



[0808] A una solución de (S)-N-((S)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (84 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 mL) y MeOH (0,10 mL) a 0°C se añadió gota a gota con HCl (70 ml, 0,3 mmol, 4,0 N en HCl en 1,4-dioxano). Después de agitar 10 min a 0°C, la mezcla de reacción se calentó a ta. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente un tercio del volumen original, se añadió 2:1 de hexanos/éter dietílico y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido blanco que se había recogido se trituró luego con hexanos/éter dietílico 2:1 (2x) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (55 mg, 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (s ancho, 3H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 1H), 2,05 - 1,67 (m, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Paso 4. 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (isómero individual)

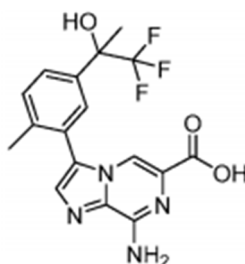
[0809]



[0810] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 8, Paso 5, sustituyendo el segundo enantiómero de elución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (del Ejemplo 64, Paso 1) para 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. CLEM para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z calculado = 395,1; encontrado 395,1.

Paso 5. Ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico (isómero individual)

[0811]



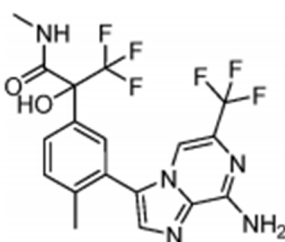
[0812] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento análogo al Ejemplo experimental 81, Paso 8, sustituyendo 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (isómero único del paso 4) para 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo. CLEM para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z calculado = 381,1; encontrado 381,1.

Paso 6. Ácido ((1S)-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)borónico

[0813] Un vial de 1 drama se cargó con ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico (15 mg, 0,039 mmol) (isómero único del Paso 5), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (15 mg, 0,039 mmol) y hidrocloreto de (S)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamina (12 mg, 0,047 mmol) (del Paso 3). Se añadieron consecutivamente N,N-dimetilformamida (0,40 mL) y N,N-diisopropiletilamina (20 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN/H₂O y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 6,5, MeCN/NH₄OAc al 44-59% (ac) 98 mM durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó fracciones que contenían el intermedio de éster de boronato deseado. Estas fracciones se combinaron y concentraron para eliminar el MeCN y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un residuo (12 mg). A una mezcla de este residuo y ácido (2-metilpropil)borónico (16 mg, 0,16 mmol) en pentano/metanol 1:1 (420 mL) se añadió HCl 1,0 N (42 ml, 0,042 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 23 ha ta. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con MeOH/agua. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 6,5, MeCN/NH₄OAc al 28-47% (ac) 98 mM durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (3,2 mg, dieciséis%). ¹H RMN (400 MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,94 - 1,55 (m, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ -79,76. CLEM para $C_{22}H_{26}BF_3N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z calculado = 492,2; encontrado 492,2.

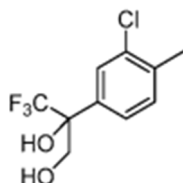
Ejemplo 118. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida

[0814]



Paso 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (isómero individual)

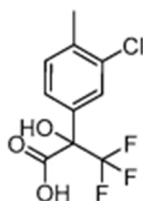
[0815]



[0816] A una suspensión de AD-mix- α (54 g, 120 mmol) en agua (100 mL) a 0°C se añadió una solución de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (8,6 g, 39 mmol) (del Ejemplo 66, Paso 2) en *t*-BuOH (100 mL). Después, la mezcla se agitó a 6°C durante 46 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo a 0°C y se añadió sulfito de sodio (18 g). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El *tert*-butanol se eliminó *al vacío* y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó *al vacío*. La purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-40% en hexanos proporcionó el producto escalemico como un aceite incoloro (8,7 g, 88%). La posterior purificación a través de HPLC preparatoria quiral en una columna Phenomenx Lux Amylose-1 (EtOH al 5%/hexanos, 20 ml/min) proporcionó el compuesto del título, que se enriquece aún más (>98:2 er) en el primer enantiómero de elución (t_R = 19,3 min). Debido al uso de AD-mix- α , se cree que el compuesto del título era predominantemente el enantiómero (S) (por razones estereoquímicas, *vida supra*). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 - 1,79 (dd, J = 7,1, 6,3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -77,25 (s).

Paso 2. Ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico

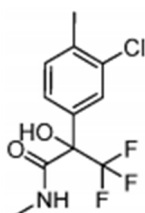
[0817]



[0818] A una mezcla de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol (isómero único) (0,40 g, 1,6 mmol) (del paso 1), bicarbonato de sodio (0,14 g, 1,6 mmol) y platino al 5% sobre carbono (0,31 g, 0,079 mmol) en agua (11,2 mL) se añadió una gota de concentrado de antiespumante A (Aldrich A5633). Después, la mezcla se calentó a 75°C durante 2,5 d mientras se burbujeaba aire a través de la mezcla de reacción. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de Celite®. El Celite® se enjuagó con agua (3x) y el filtrado combinado se acidificó a pH 2 mediante la adición lenta de 1 N H₂SO₄. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,36 g, 79%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,31. CLEM para C₁₀H₇ClF₃O₃ (M-H)⁻: m/z calculado = 267,0; encontrado 267,0.

Paso 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida

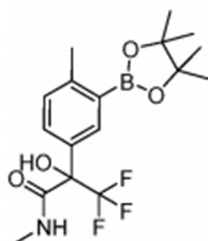
[0819]



[0820] A una suspensión de ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (0,11 g, 0,398 mmol) (del Paso 4) en DCM (3,6 mL) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (0,070 ml, 0,80 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h durante las cuales se calentó lentamente a ta. Se añadió gota a gota metilamina (1,0 ml,

12 mmol, 40% en peso en agua) y la mezcla de reacción bifásica se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-20% MTBE/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (94 mg, 84%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,12 (s ancho, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -74,48. CLEM para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z calculado = 282,0; encontrado 282,0.

Paso 4. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-N-metil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))fenil)propanamida
[0821]



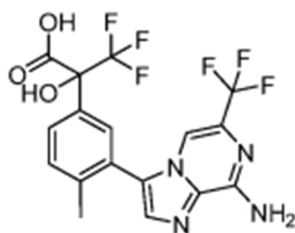
[0822] Una mezcla de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida (42 mg, 0,15 mmol) (del paso 5), bis(pinacolato)diboro (110 mg, 0,45 mmol), acetato de potasio (88 mg, 0,90 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (11 mg, 0,012 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (23 mg, 0,048 mmol) (Aldrich 638064) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se desgasificó con N_2 durante 3 min y luego se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-100% MTBE/hexanos) proporcionó un residuo marrón rojizo (39 mg). Este material se llevó adelante sin purificación adicional. CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z calculado = 374,2; encontrado 374,1.

Paso 5. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida

[0823] Un vial de 1 drama se cargó con 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (14 mg, 0,050 mmol), 3,3,3 trifluoro-2-hidroxi-N-metil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (19 mg, 0,050 mmol) (del paso 6), y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (8,14 mg, 9,96 μmol). Luego se añadieron tetrahidrofurano (0,80 mL) y K_2CO_3 acuoso (0,10 mL, 0,10 mmol, 1,0 M). La mezcla de reacción se desgasificó durante 4 min con N_2 y luego se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/agua y se filtró. Purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN 37-49%/TFA (ac) al 0,1% durante 5 min, 60 mL/min) y luego repurificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 28-41% de MeCN/0,1% de NH_4OH (ac.) durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,3 mg, 15%). Debido al uso de AD-mix- α en el Paso 1, se cree que el compuesto del título se enriqueció (>98:2 er) en el enantiómero (s) (por razones estereoquímicas, *vida supra*), (S)-2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida. CLEM para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z calculado = 448,1; encontrado 448,1.

Ejemplo 120. Ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (sal de amonio)

[0824]

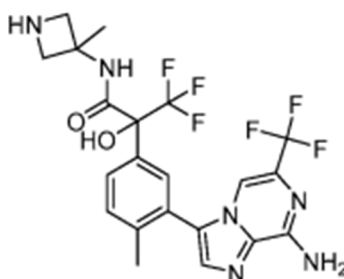


[0825] Una suspensión de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0,25 g, 0,58 mmol) (enantiómero único, del Ejemplo 82, Paso 6) en HCl 12 N (2,1 mL) se agitó a

80°C durante 30 min. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1,5 h. Se añadieron 1,4-dioxano (1,0 mL) y HCl 12 N adicional (1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 80°C. Luego se concentró la mezcla de reacción. Los sólidos resultantes se repartió entre agua (20 mL) y 3:1 CHCl₃/iPrOH (20 ml). Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CHCl₃/iPrOH 3:1 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró para producir ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico como un sólido de color marrón rojizo (0,27 g, 83% de rendimiento, 77% de pureza). Una porción de este material (8,4 mg) se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 16-30% de MeCN/0,1% de NH₄OH (ac) durante 5 min, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 mg, 40%). CLEM para C₁₇H₁₃F₅N₄O₃ (M+H)⁺: m/z calculado = 435,1; encontrado 435,0.

Ejemplo 128. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(3-metilazetidín-3-il)propanamida

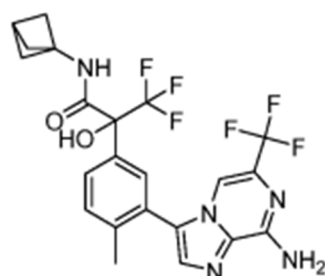
[0826]



[0827] A una suspensión de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (20 mg, 0,046 mmol) (del Ejemplo 120) en CH₂Cl₂ (0,72 mL) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo. (46 µL, 0,092 mmol, 2,0 m en CH₂Cl₂) y una gota de N,N -dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h durante las cuales el baño a 0°C se calentó lentamente a ta. Se añadió gota a gota una solución de 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidina (130 mg, 0,69 mmol) (Advanced ChemBlocks, C-2457) en CH₂Cl₂ (0,25 ml). Se retiró el baño y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en TFA (0,36 ml). Después de agitar 1 h a ta, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 30-42%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título como un residuo amarillo (2,4 mg, 8,5%). CLEM para C₂₁H₂₁F₆N₆O₂ (M+H)⁺: calculado m/z = 503,2; encontrado 503,1.

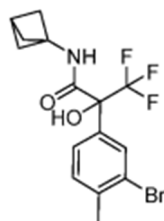
Ejemplo 129. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

[0828]



Paso 1. N-(Bíciclo[1.1.1]pentano-1-il)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

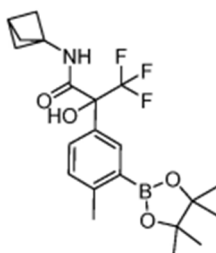
[0829]



[0830] Un vial de microondas se cargó con acetato de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoato (53 mg, 0,16 mmol) (enantiómero único del Ejemplo 82, Paso 3) e hidrocloreto de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (93 mg, 0,78 mmol). El vial se colocó bajo nitrógeno y luego se añadieron tetrahidrofurano (1,3 mL) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol). El vial se colocó en un baño a 0°C y se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,39 ml, 0,78 mmol, 2 M en tolueno). La mezcla de reacción se calentó a ta. Se selló el vial y se calentó la mezcla de reacción a 80°C. Después de calentar durante 15 min, la mezcla de reacción se enfrió ligeramente y se ventilo para aliviar la presión. Después, la mezcla de reacción se calentó durante 2,5 h a 80°C. Se interrumpió el calentamiento y la mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 2 d. La mezcla de reacción se añadió lentamente a 1N HCl (5,5 mL) que se enfrió a 0°C, dando como resultado un desprendimiento de gas. La mezcla acuosa se calentó a ta y se extrajo con acetato de etilo (3 X 4 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con sat. NaHCO₃ (8 mL) y salmuera (8 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-4% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 84%). CLEM para C₁₅H₁₆BrF₃NO₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 378,0, 380,0; encontrado 378,0, 380,0.

Paso 2. *N*-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida

[0831]



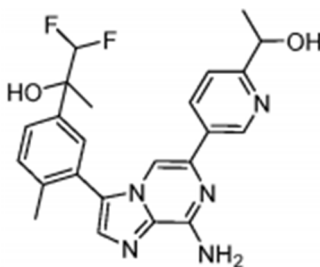
[0832] Una mezcla de *N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (49 mg, 0,13 mmol), bis(pinacolato)diboro (40 mg, 0,16 mmol), acetato de potasio (45 mg, 0,45 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 5 μmol) en tetrahidrofurano (0,50 mL) se desgasificó durante 3 minutos con N₂. La mezcla se calentó en un microondas a 135°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, aclarando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido ceroso anaranjado. Este material se utilizó sin purificación adicional. CLEM para C₂₁H₂₈BF₃NO₄ (M+H)⁺: m/z calculado = 426,2; encontrado 426,2.

Paso 3. *Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida*

[0833] Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (14 mg, 0,050 mmol), *N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (28 mg, 0,065 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (8 mg, 10 μmol), tetrahidrofurano (0,80 mL) y K₂CO₃ (0,10 ml, 0,10 mmol, 1,0 M en agua) se desgasificaron durante 5 min con N₂ y luego se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/agua y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, MeCN al 42-54%/TFA (acuoso) al 0,1% durante 5 min, 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón anaranjado (3,8 mg, 12%). CLEM para C₂₂H₂₀F₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 500,1; encontrado 500,1.

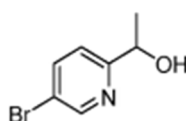
Ejemplo 136. 2-(3-(8-Amino-6-(1-hidroxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero único)

[0834]



Paso 1. 1-(5-Bromopiridin-2-il)etan-1-ol (isómero único)

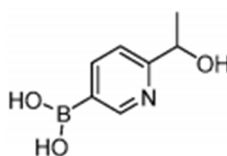
[0835]



[0836] En un matraz de fondo redondo de 200 mL, 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ona (20 g, 0,10 mol) y RuCl(p-cimeno) [(S,S)-Ts-DPEN] (0,64 g, 1,0 mmol) (Aldrich, 703915) se disolvieron en CH₂Cl₂ (0,10 L). Se añadió una solución premezclada de ácido fórmico (17 mL, 0,43 mol) en trietilamina (35 mL, 0,25 mol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a ta durante la noche, la mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ y se vertió en una solución acuosa. senté. Na₂HCO₃ (400 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (20 g, rendimiento del 97%, ee del 80%). La purificación adicional mediante HPLC preparativa quiral en una columna Phenomenx Lux Amylose-1 (3% EtOH/hexanos, 20 ml/min) proporcionó el compuesto del título como un único isómero, el primer enantiómero de elución (t_R = 3 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 -4,61 (m, 1H), 3,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Paso 2. Ácido (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borónico (isómero único)

[0837]



[0838] Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (0,50 g, 2,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,75 g, 2,97 mmol), acetato de potasio (0,73 g, 7,4 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (0,081 g, 0,099 mmol) en tetrahidrofurano (6,5 mL) fue brevemente desgasificado con N₂. Después, la mezcla se calentó a 140°C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró a través de Celite®, enjuagando con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y luego se colocó a alto vacío durante 1 h para producir el compuesto del título como un aceite marrón, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM para C₇H₁₁BNO₃ (M+H)⁺: calculado m/z = 168,1; encontrado 168,1.

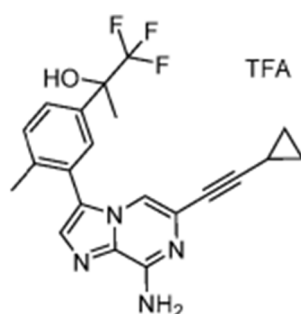
Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero único)

[0839] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml y 3 bocas con 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a] pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,54 g, 1,2 mmol) (del Ejemplo 29, Paso 3) y [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,092 g, 0,12 mmol). Se añadió una solución de ácido (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borónico (del Paso 2) en tetrahidrofurano (9,4 mL) y luego 1,0 M K₂CO₃ (3,1 ml, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la mezcla durante 5 min y después se calentó a durante la noche reflujo. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria. El aceite marrón resultante se colocó luego a alto vacío durante 1 h para proporcionar el

producto crudo como un sólido espumoso marrón (1,1 g). Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (3-25% EtOH/CH₂Cl₂) y posterior purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 26-31% MeCN/0,15% NH₄OH (ac) sobre 5 min, 60 ml/min) proporcionó fracciones que contenían el producto deseado, que se combinaron y concentraron. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,26 g, 49%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s ancho, 2H), 6,00 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) -128,9 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129,6 (dd, *J* = 270, 56 Hz). CLEM para C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z calculado = 440,2; encontrado 440,4.

Ejemplo 162. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(ciclopropiletinil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

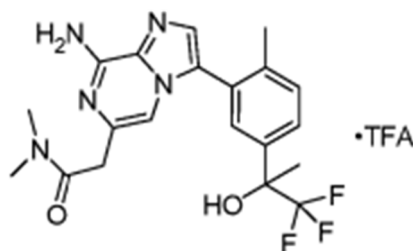
[0840]



[0841] Una mezcla de etinilciclopropano (0,031 mL, 0,36 mmol), 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (15 mg, 0,036 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (6 mg, 5 μmol), cobre (I) yoduro (2 mg, 10 μmol), y se calentó trietilamina (0,050 ml, 0,36 mmol) en DMF (0,5 mL) a 80°C en un vial sellado durante la noche. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de Celite® y los compuestos inorgánicos se lavaron minuciosamente con MeOH. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (23-41% MeCN/0,1% TFA (ac) durante 12 min, 60 ml/min) para producir el compuesto del título. CLEM para C₂₁H₂₀F₃N₄O (M+H)⁺: m/z calculado = 401,2; encontrado 401,2.

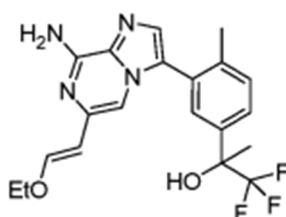
Ejemplo 169. Sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamida

[0842]



Paso 1. (E)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxivinil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

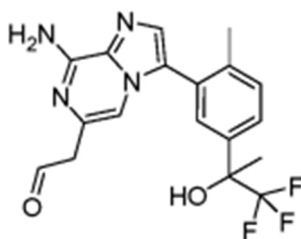
[0843]



[0844] Una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (400 mg, 0,96 mmol, ematímero 2) y (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (477 mg, 2,41 mmol) en THF (12 mL) se trató con carbonato de potasio acuoso 1 M (2,5 mL) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (157 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH, se pasó a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (250 mg, 0,61 mmol, 64%) como un aceite amarillo. CLEM para C₂₀H₂₂F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 407,2; Encontrado: 407,2.

Paso 2. 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)acetaldehído.

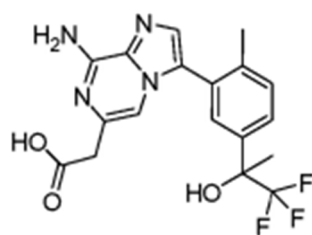
[0845]



[0846] Una solución de (*E*)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxivinil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (50 mg, 0,12 mmol) en THF/H₂O (1 ml/0,5 mL) se trató con 0,5 ml de HCl conc. a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ ac. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (25 mg, 0,066 mmol, 55%) como amarillo petróleo. CLEM para C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 379,1; Encontrado: 379,2.

Paso 3. Ácido 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)acético.

[0847]



[0848] Una solución de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)acetaldehído (40 mg, 0,11 mmol) en *t*-BuOH/H₂O/2-metil-2-buteno (1 ml/0,5 ml/0,25 mL) se trató con NaClO₂ (50 mg, 0,55 mmol) y NaH₂PO₄ (50 mg, 0,42 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc/agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (50% a 100%) dio el producto deseado (25 mg, 0,063 mmol, 58%) en forma de aceite amarillo. CLEM para C₁₈H₁₈F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 395,1; Encontrado: 395,2.

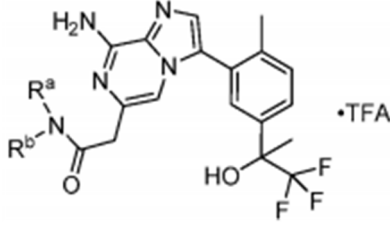
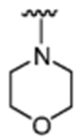
Paso 4. Trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-*N,N*-dimetilacetamida

[0849] Se trató una solución de ácido 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)acético (20 mg, 0,051 mmol) y dimetilamina (11 mg, 0,25 mmol) en DMF/base de Hünig (1 ml/0,1 mL) con HATU (30 mg, 0,079 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de diluirla con MeOH (3 mL). Después de filtrar a través de un cartucho. El filtrado se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (15 mg, 0,036 mmol, 70%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). CLEM para C₂₀H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 422,2; Encontrado: 422,2.

Ejemplo 173

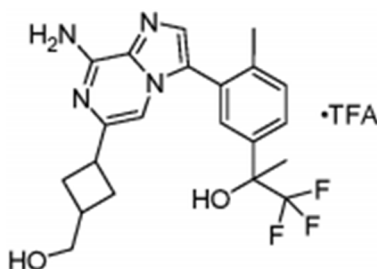
[0850] El Ejemplo 173 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 169 y los datos se enumeran en la Tabla 18.

Tabla 18.

			
Nº Ej.	Nombre	NR ^a R ^b	CLEM [M+H] ⁺
173	Sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1-morfolinoetanona		464,2

Ejemplo 207-208. 2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroximetil)ciclobutil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol trifluoroacetato (Diastereómeros 1-2)

[0851]



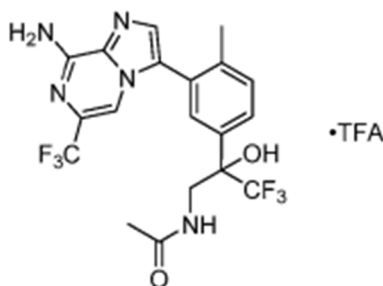
[0852] Una solución de 3-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-ilo)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclobutano-1-carboxilato de etilo (17 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se trató con LiAlH₄ (10 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas antes de diluirla con MeOH (3 ml). Después de filtrar a través de un cartucho. El filtrado se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar los productos deseados eluidos como dos picos. El primer pico que eluyó (Ejemplo 207, 3 mg, 0,0071 mmol, 20%) tuvo un tiempo de retención de 4,1 min. El segundo pico que eluyó (Ejemplo 208, 4 mg, 0,0094 mmol, 26%) tenía un tiempo de retención de 4,3 min.

[0853] **Ejemplo 207 (diastereómero 1):** CLEM para C₂₁H₂₄F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 421,2; Encontrado: 421,2.

[0854] **Ejemplo 208 (diastereómero 2):** CLEM para C₂₁H₂₄F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 421,2; Encontrado: 421,2.

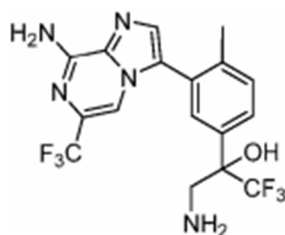
Ejemplo 211. Trifluoroacetato de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)acetamida.

[0855]



Paso 1. 3-amino-2-(3-(6--8-amino(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metil-fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

[0856]



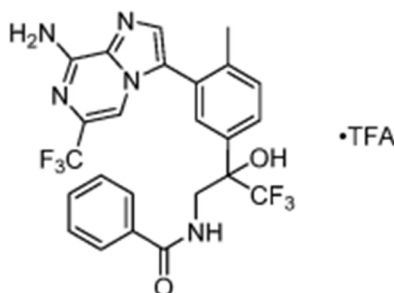
[0857] Una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (1,06 g, 3,77 mmol) y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Intermedio 1, 1,00 g, 2,90 mmol, racémico) en dioxano (42,6 mL) se añadió carbonato de potasio acuoso 1,0 M (8,69 ml, 8,69 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (0,473 g, 0,579 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando con N₂ durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 36 h antes de diluirla con MeOH y pasar a través de una almohadilla de Celite y concentrarla. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (405 mg, 0,97 mmol, 33%) como un aceite amarillo. CLEM para C₁₇H₁₆F₆N₅O (M+H)⁺: m/z = 420,1; Encontrado: 420,2.

Paso 2. Sal de trifluoroacetato de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)acetamida

[0858] Una solución de 3-amino-2-(3-(6--8-amino(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (5 mg, 0,012 mmol) y ácido acético (7,2 mg, 0,12 mmol) en DMF/base de Hünig (1 mL/0,1 mL) se trató con HATU (10 mg, 0,026 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de diluirla con MeOH (3 ml). Después de filtrar a través de un cartucho. El filtrado se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,97 (dd, J = 14,2, 3,9 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). CLEM para C₁₉H₁₈F₆N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 462,1; Encontrado: 462,2.

Ejemplo 212. Sal de trifluoroacetato de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)benzamida.

[0859]



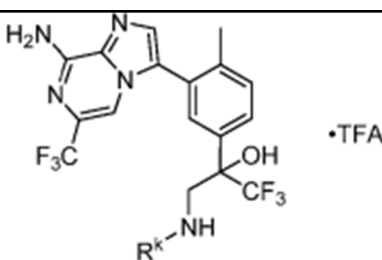
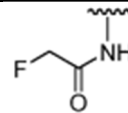
[0860] El Ejemplo 212 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 211, utilizando ácido benzoico como material de partida en lugar de ácido acético. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71-

7,37 (m, 9H), 7,12 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 14,2, 3,9$ Hz, 1 H), 3,92 (dd, $J = 14,2, 4,9$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). CLEM para $C_{24}H_{20}F_6N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 524,1$; Encontrado: 524,2.

Ejemplo 214.

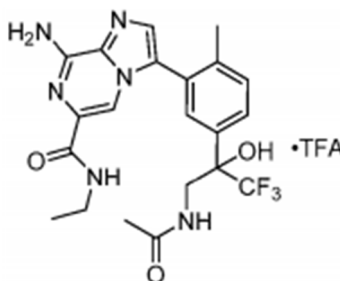
[0861] El Ejemplo 214 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos al Ejemplo 212 y los datos se enumeran en la Tabla 19.

Tabla 19.

			
Nº Ej.	Nombre	NHR ^k	CLEM [M+H] ⁺
214	Sal de trifluoroacetato de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-fluoroacetamida		480,2

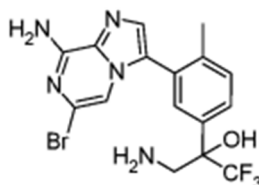
Ejemplo 221. Trifluoroacetato de 3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0862]



Paso 1. 3-amino-2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

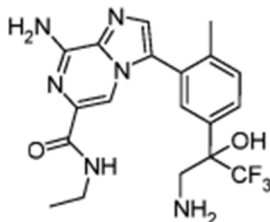
[0863]



[0864] Una solución de 6-bromo-3-yodoimidazo[1.2-a]pirazin-8-amina (305 mg, 0,90 mmol) y 3-amino-2-(3-(5-amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (200 mg, 0,58 mmol, *racémico*) en dioxano/agua (5 mL/1 mL) con carbonato de sodio (184 mg, 1,74 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (24 mg, 0,029 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se agitó a 120°C durante 2,5 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH, se pasó a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo (que contiene 5% de MeOH) en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (103 mg, 41%) en forma de un aceite amarillo. CLEM para $C_{16}H_{16}BrF_3N_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 430,0$; Encontrado: 430,1.

Paso 2. 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-ilo)-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0865]



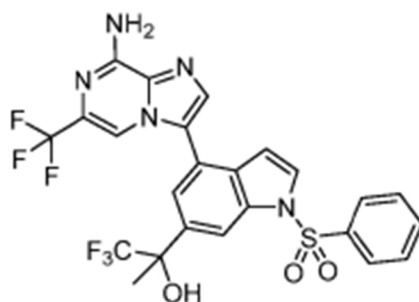
[0866] A un vial de microondas se añadió 3-amino-2-(3-(5-amino-6-cloropirazina-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (103 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (47,0 mg, 0,058 mmol), amina de etilo (2 M en THF, 1,0 ml, 2,0 mmol), carbonato de sodio (61,1 mg, 0,58 mmol), dioxano (5 mL) y agua (1 ml). El vial se tapó y se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 min y la solución se saturó con CO burbujando el gas a través de la mezcla de reacción durante 10 min seguido de la adición de isopropilamina adicional (2 M en THF, 0,4 ml, 0,8 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se pasó a través de una almohadilla de Celite®. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando MeOH en CH₂Cl₂ (5% a 10%) para dar el producto deseado (70 mg, 69%) como una espuma amarilla espesa. CLEM para C₁₉H₂₂F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 423,2; Encontrado: 423,2.

Paso 3. Trifluoroacetato de 3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida.

[0867] Una solución de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (5 mg, 11,84 µmol) (racémico) y ácido acético (20 mg, 0,33 mmol) en DMF/base de Hünig (0,5 ml/0,05 mL) se trató con HATU (10 mg, 26,32 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de diluirla con MeOH (3 ml). Después de filtrar a través de un cartucho. El filtrado se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 45%) como un color blanco. sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 15,0, 4,0 Hz, 1H), 3,30 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,7 Hz, 3H); CLEM para C₂₁H₂₄F₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 465,2; Encontrado: 465,2

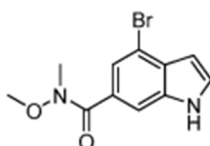
Ejemplo 224. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico)

[0868]



Paso 1. 4-Bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indol-6-carboxamida

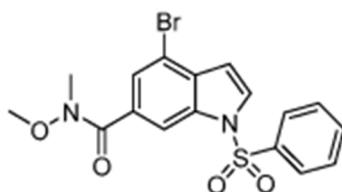
[0869]



[0870] A ácido 4-bromo-1*H*-indol-6-carboxílico (1,0 g, 4,2 mmol, Synthonix B15140), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,45 g, 4,6 mmol) y piridina (0,84 ml, 10 mmol) en THF (21 mL) a 0°C se añadió EDC (0,88 g, 4,6 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100% en hexanos, para producir el compuesto del título (0,15 g, 67%). CLEM para C₁₁H₁₂BrN₂O₂ (M+H)⁺: calculado m/z = 283,0; encontrado 283,0.

Paso 2. 4-Bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-6-carboxamida

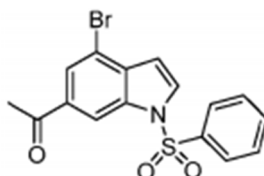
[0871]



[0872] A 4-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indol-6-carboxamida (0,93 g, 3,3 mmol en DMF (16,5 mL a 0°C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,63 g, 16 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Cloruro de bencenosulfonylo (0,47 mL, 3,6 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H)

Paso 3. 1-(4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-6-il)etan-1-ona

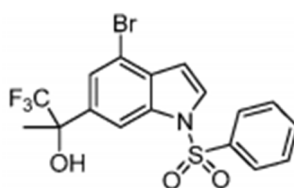
[0873]



[0874] A 4-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-6-carboxamida (1,1 g, 2,7 mmol) en THF (27 mL) a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en Et₂O, 2,9 ml, 8,7 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de agua, seguida de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional, se supuso rendimiento teórico. CLEM para C₁₆H₁₃BrNO₃ S (M+H)⁺: m/z calculado = 378,0; encontrado 377,9.

Paso 4. 2-(4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico)

[0875]

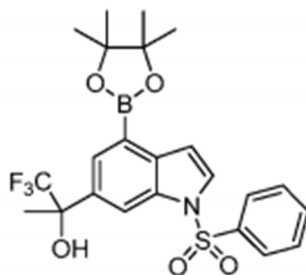


[0876] Una solución de 1-(4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-6-il)etan-1-ona (0,20 g, 0,53 mmol) en THF seco (1,1 mL) se enfrió a 0°C y se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,11 ml, 0,74 mmol, Combi Blocks QA-3660). La solución se trató con una cantidad catalítica de TBAF (1,0 M en THF, 0,026 ml, 0,026 mmol) a 0°C. Después de 5 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadieron trimetil(trifluorometil)silano (0,11 ml, 0,74 mmol) y TBAF (1,0 M

en THF, 0,026 ml, 0,026 mmol). Después de 5 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante tres noches. Se añadió agua y la reacción se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50% en hexanos, para producir el compuesto del título (0,15 g, 63%). CLEM para C₁₇H₁₄BrF₃NO₃S (M+H)⁺: m/z calculado = 448,0; encontrado 447,9.

Paso 5. 1,1,1-Trifluoro-2-(1-(fenilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)propan-2-ol (racémico)

[0877]



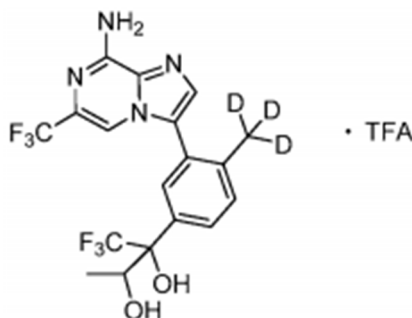
[0878] Una mezcla desgasificada de 2-(4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,15 g, 0,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,10 g, 0,40 mmol), acetato de potasio (0,11 g, 1,1 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9,4 mg, 0,013 mmol) en THF (1,2 mL) se calentó en un vial sellado en un baño de aceite mantenido a 120°C durante 1,5 horas, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50% en hexanos, para producir el compuesto del título (0,11 g, 67%). CLEM para C₂₃H₂₅BF₃NO₅S (M+H)⁺: m/z calculado = 496,2; encontrado 496,1.

Paso 6. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico)

[0879] Se cargó un vial de microondas con 1,1,1-trifluoro-2-(1-(fenilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)propan-2-ol (0,030 g, 0,061 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (26 mg, 0,091 mmol, Ejemplo 4, Paso 6) y THF (2,0 ml). A la solución se le añadió una solución acuosa. Solución de K₂CO₃ (1,0 M, 0,24 ml, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se roció con N₂ y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (9,9 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se roció con N₂ y se calentó en el microondas a 120°C durante 50 minutos. Se purificó una alícuota de la mezcla de reacción mediante purificaciones secuenciales por HPLC-EM preparativa (pH = 2, seguido de repurificación a pH = 6,5) para producir el compuesto del título (5,0 mg, 14%). CLEM para C₂₄H₁₈F₆N₅O₃S (M+H)⁺: m/z calculado = 570,1; encontrado 570,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 6,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -70,04 (s), -82,17 (s).

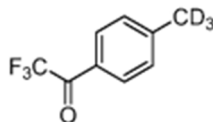
Ejemplo 233. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo)-4-(metil-d₃fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (diastereómero individual, racémico)

[0880]



Paso 1 2.2.2-trifluoro-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona

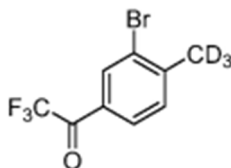
[0881]



[0882] 1,4-Dibromobenceno (10,0 g, 42,4 mmol, Aldrich) en THF (94 mL) y Et₂O (94 mL) a -78°C se trató gota a gota con *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 26,5 ml, 42,4 mmol). Luego se añadió 2.2.2-trifluoroacetato de etilo (6,02 g, 42,4 mmol, Aldrich T5521) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Una porción adicional de *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 26,5 ml, 42,4 mmol) se añadió y después de agitar durante 10 minutos, se añadió yodometano-d₃ (6,76 g, 46,6 mmol, Aldrich 176036) se añadió. Después de agitar durante 30 minutos, una solución preenfriada de HCl conc. (12,5 mL) en EtOH (6,25 ml) se añadió. Después, la mezcla de reacción se vertió en 2,0 N HCl (250 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título (7,2 g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -71,33 (s).

Paso 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d₃)fenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona

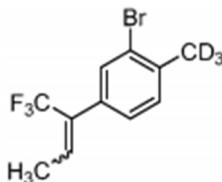
[0883]



[0884] Una solución de 2.2.2-trifluoro-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-ona (7,20 g, 37,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se añadió lentamente gota a gota a una mezcla de AlCl₃ (11,0 g, 82,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 35°C durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota bromo (1,94 ml, 37,7 mmol) a la mezcla calentada. La reacción se agitó a 35°C durante 1,5 horas, luego a 45°C durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se detuvo vertiendo lentamente la mezcla de reacción en una mezcla de DCM enfriado con hielo y HCl 1,0 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (9,9 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 a 8,22 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -71,50 (s).

Paso 3. (E)- y (Z)-2-bromo-1-(metil-d₃)-4-(1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il)benceno

[0885]

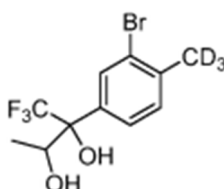


[0886] Se suspendió bromuro de etiltrifenilfosfonio (0,86 g, 2,3 mmol) en THF (4,1 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 1,4 ml, 2,2 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Una solución de 1-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona (0,50 g, 1,9 mmol) en THF (2,0 mL) se añadió gota a gota, y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con hexanos al 100%, para producir el compuesto del título como una mezcla 1,3:1 de isómeros de olefina (0,51 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, isómero mayor), 7,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, isómero menor), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, isómero menor), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, isómero mayor), 7,17 - 7,13 (m, 1H, isómero

mayoritario), 7,11 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H, isómero menor), 6,60 - 6,52 (m, 1H, isómero menor), 6,19 - 6,11 (m, 1H, isómero mayoritario), 2,05 (dq, $J = 7,5, 3,0$ Hz, 3H, isómero mayor), 1,70 (dq, $J = 7,3, 2,6$ Hz, 3H, isómero menor).

Paso 4 2-(3-Bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (dos diastereómeros aislados, cada uno como racemato)

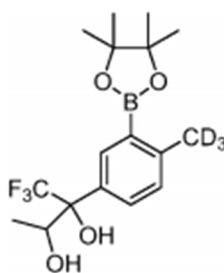
[0887]



[0888] A una solución de 2-bromo-1-(metil- d_3)-4-(1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il)benceno (0,50 g, 1,8 mmol, una mezcla de isómeros (*E*) y (*Z*) del paso 3) en acetona (6,0 mL) y agua (6,0 mL) se añadió *N*-metilmorfolina *N*-óxido (0,27 g, 2,3 mmol), tetróxido de osmio (4% en agua, 0,68 ml, 0,11 mmol) y metanosulfonamida (0,17 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 50°C durante 4,5 horas, luego a 60°C durante 1,5 horas, luego a temperatura ambiente de nuevo durante la noche. Un isómero de olefina reaccionó a una velocidad más lenta que el otro y se consumió de forma incompleta. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30% en hexanos, proporcionó una separación parcial de los diastereómeros. Pico 1 (primer diastereoisómero en eluir): 40 mg, Pico 2 (segundo diastereoisómero en eluir): 180 mg. Fracciones mixtas agrupadas: 150 mg. Rendimiento total: 370 mg, 66%. El pico 1 se utilizó en el Paso 5.

Paso 5. 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil- d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (diastereoisómero único, racémico)

[0889]



[0890] Una mezcla de 2-(3-bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol (0,040 g, 0,13 mmol, pico 1 del paso 4), bis(pinacolato)diboro (58 mg, 0,23 mmol), acetato de potasio (37 mg, 0,38 mmol) y trifenilfosfina cloruro de paladio(5,3 mg, 7,6 μmol) en THF (0,8 mL) se calentó en un vial sellado en un baño de aceite mantenido a 120°C durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20% en hexanos, para producir el compuesto del título (0,030 g, 65%). CLEM calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{D}_3\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: $m/z = 381,2$, encontrado: 381,2.

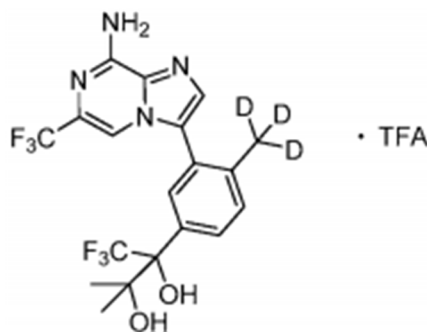
Paso 6. Sal de trifluorobutano de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoroacetato-2,3-diol (diastereómero individual, racémico)

[0891] Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil- d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-2,3-diol (0,030 g, 0,083 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (23 mg, 0,083 mmol, Ejemplo 4, Paso 6) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (14 mg, 0,017 mmol) en THF (0,5 mL) y una solución ac. de K_2CO_3 (1,0 M, 0,25 ml, 0,25 mmol) se desgasificó mediante burbujeo con N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 120°C en el microondas durante 35 minutos. Se añadió una porción adicional de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (4,6 mg, 0,017 mmol) y la reacción se calentó a 120°C en el microondas durante 15 horas. minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeCN y MeOH

y se purificó mediante HPCL-EM preparativa (pH = 2) para producir el compuesto del título (7,7 mg, 17%). CLEM calculado para $C_{18}H_{14}D_3F_6N_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 438,1, encontrado: 438,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (s ancho, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -67,05 (s), -72,49(s), -74,42 (s).

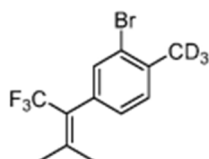
Ejemplo 235. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol (racémico)

[0892]



Paso 1. 2-Bromo-1-(metil- d_3)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benceno

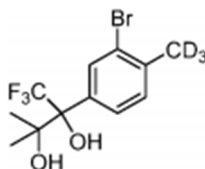
[0893]



[0894] Se siguió el procedimiento del Ejemplo 233, Paso 3, usando yoduro de isopropiltrifenilfosfonio en lugar de etiltrifenilfosfonio bromuro, para producir el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 2,08 (q, J = 2,5 Hz, 3H), 1,66 (q, J = 2,3 Hz, 3H).

Paso 2. 2-(3-Bromo-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol (racémico)

[0895]



[0896] A una solución de 2-bromo-1-(metil- d_3)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benceno (190 mg, 0,64 mmol) en acetona (3,0 mL) y se añadió agua (3,0 mL) de N-metilmorfolina N-óxido (160 mg, 1,4 mmol), seguido por tetróxido de osmio (4% en agua, 0,64 ml, 0,10 mmol), y metanosulfonamida (120 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C en un vial sellado durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30% en hexanos, para producir el compuesto del título (67 mg, 32%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 1,63 (q, J = 1,7 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -70,81 (s).

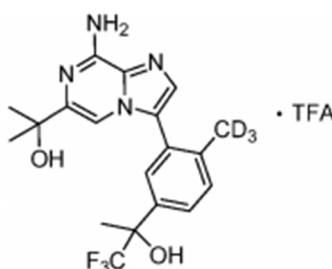
*Paso 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil- d_3)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol, sal de trifluoroacetato (racémico)*

[0897] El procedimiento del Ejemplo 233, se siguieron los pasos 5 y 6, utilizando 2-(3-bromo-4-metil- d_3)fenilo)-1,1,1-

trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol (racémico) en lugar de 2-(3-bromo-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol. CLEM calculado para C₁₉H₁₆D₃F₆N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 452,2, encontrado: 452,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -69,90 (s), -70,50(s), -77,28 (s).

Ejemplo 253. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (enantiómero único)

[0898]



[0899] A 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (0,020 g, 0,050 mmol, a partir de Ejemplo 81, Paso 7) en THF (1,0 mL) a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico. 0,12 ml, 0,35 mmol). Después de 1,5 h a 0°C, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. La purificación mediante HPCL-EM preparativa (pH = 2) proporcionó el compuesto del título (9,0 mg, 35%). CLEM calculada para C₁₉H₁₉D₃F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 398,2, encontrado: 398,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,70 (s ancho, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74,23(s), -79,75 (s).

Ejemplo 255.

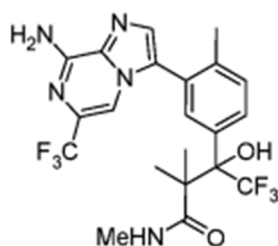
[0900] El Ejemplo 255 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los del Ejemplo 253, usando 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de etilo (Ejemplo 288), Paso 1)) en lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo como material de partida, y el reactivo de Grignard apropiado. Los datos se enumeran en la Tabla 20.

Tabla 20.

Nº Ej.	Nombre	R	CLEM [M+H] ⁺
255	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (enantiómero único)	Me	424,2

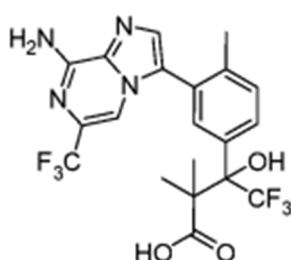
Ejemplo 262. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N,2,2-trimetilbutanamida

[0901]



Paso 1. Ácido 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoico

[0902]



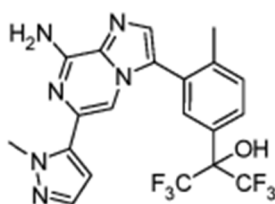
[0903] Una solución de metil 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato (0,261 g, 0,532 mmol) en metanol (1,77 mL) y tetrahidrofurano (1,77 mL) a 0°C. se trató con hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,60 ml, 1,60 mmol) gota a gota y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con HCl 1,0 M (2,13 ml, 2,13 mmol), agua (15 mL) y salmuera (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,247 g, 97,2%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 477,1; Encontrado: 477,1.

Paso 2. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N,2,2-trimetilbutanamida

[0904] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 76, Paso 2, usando 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]ácido pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoico en lugar de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-ácido difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 a 8,5 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). CLEM para $C_{21}H_{22}F_6N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 490,1; Encontrado: 490,1.

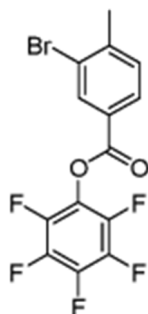
Ejemplo 264. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0905]



Paso 1. 3-Bromo-4-metilbenzoato de perfluorofenilo

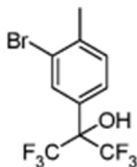
[0906]



[0907] Una solución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (0,750 g, 3,49 mmol) [Combi-Blocks, CA-5008] en tetrahidrofurano (12,9 mL) se trató con 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (0,719 g, 3,91 mmol) seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,813 g, 3,94 mmol) y se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos que se lavaron con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró hasta un sólido de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (1,29 g, 97,0%) en forma de un sólido de color tostado. CLEM para $C_{14}H_7BrF_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 381,0, 383,0; Encontrado: 380,9, 382,9.

Paso 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

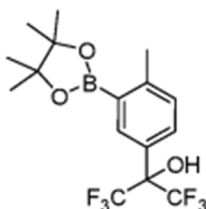
[0908]



[0909] Una solución de 3-bromo-4-metilbenzoato de perfluorofenilo (0,737 g, 1,93 mmol) en tolueno (9,67 mL) a 0°C se trató con trimetil(trifluorometil)silano (2,00 mL, 13,5 mmol) seguido de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (0,677 mL, 0,677 mmol) y se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido aceitoso de color tostado. El sólido aceitoso se disolvió en tetrahidrofurano (9,67 mL), se trató con HCl 6,0 M (4,83 mL, 29,0 mmol) y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido aceitoso de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando MTBE en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (578 mg, 88,7%) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

Paso 3. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)propan-2-ol

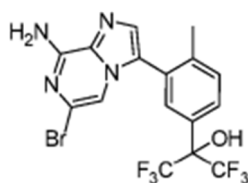
[0910]



[0911] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 2, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol como material de partida. CLEM para $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 385,1; Encontrado: 385,1.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0912]



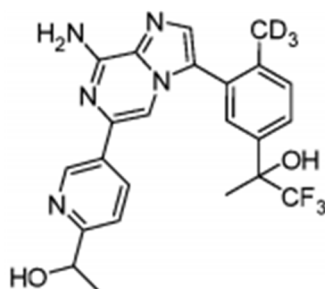
[0913] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28, Paso 2, utilizando 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol en lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como material de partida. CLEM para $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ (M+H)⁺: m/z = 469,0, 471,0; Encontrado: 469,0, 471,0.

Paso 5. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0914] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). CLEM para $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 471,1; Encontrado: 471,1.

Ejemplo 267. 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

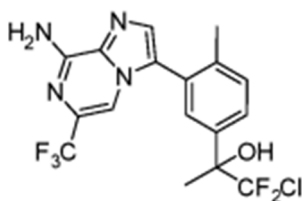
[0915]



[0916] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (del Ejemplo 81, Paso 6) en lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y ácido (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borónico (isómero único del Ejemplo 136, Paso 2) en lugar de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico como materiales de partida. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CLEM para $C_{23}H_{20}D_3F_3N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 461,2; Encontrado: 461,2.

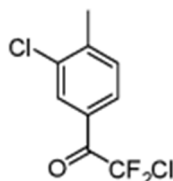
Ejemplo 268. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol

[0917]



Paso 1. 2-Cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona

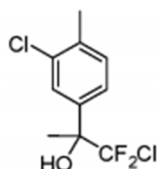
[0918]



[0919] Se trató una solución de 2-cloro-4-yodo-1-metilbenceno (0,561 g, 2,22 mmol) en éter dietílico (4,94 mL) a -78°C con butil-litio (2,5 M en hexanos) (0,933 mL, 2,33 mmol) y se agitó a -78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con clorodifluoroacetato de etilo (0,338 ml, 2,67 mmol), se calentó lentamente a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio a 0°C y se diluyó con éter dietílico y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,45 g, 84,7%) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. CLEM para $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 239,0, 241,0$; Encontrado: 239,0, 241,0.

Paso 2. 1-Cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

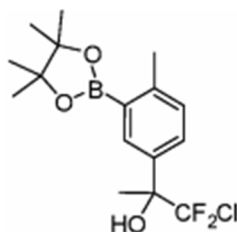
[0920]



[0921] Una solución de 2-cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (0,598 g, 2,50 mmol) en tetrahydrofurano (10,0 mL) a 0°C se añadió y se trató con bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico) (1,67 ml, 5,00 mmol) gota a gota y se agitó a 0°C durante 1 h. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó gota a gota con cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) para disolver todos los sólidos y se extrajo con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando éter dietílico en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (465 mg, 72,9%) como un aceite incoloro. CLEM para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_2$ ($\text{M}-\text{OH}^+$): $m/z = 237,0, 239,0$; Encontrado: 237,1, 238,9.

Paso 3. 1-Cloro-1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol

[0922]



[0923] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 61, Paso 3, usando 1-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol en lugar de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol como material de partida. CLEM para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BClF}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 347,1$; Encontrado: 347,1.

Paso 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol

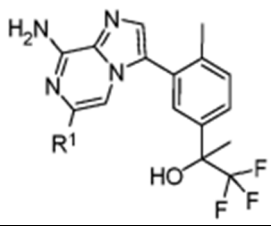
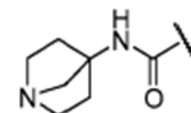
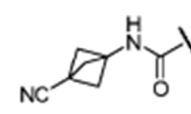
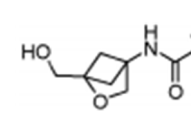
[0924] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 7, usando 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina en lugar de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 1-cloro-1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol en lugar de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como materiales de partida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,24 (s, 3H),

1,75 (s, 3H). CLEM para $C_{17}H_{15}ClF_5N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 421,0$; Encontrado: 421,0.

Ejemplos 277-279.

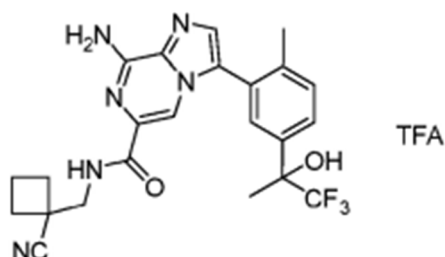
- 5 **[0925]** Los Ejemplos **277-279** se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los del Ejemplo **283** (Método B). Los datos se enumeran en la Tabla 21.

Tabla 21.

					
Nº Ej.	Nombre	R ¹	Método	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
277	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(1-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida		B	475,1	
278	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(3-cianobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida		B	471,1	
279	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida		B	492,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO d 6) δ 8,74 (s, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 2H), 1,81 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H).

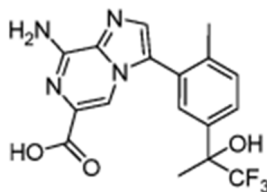
Ejemplo 283. Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0926]



Paso 1. Ácido 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-ilo)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico

[0927]



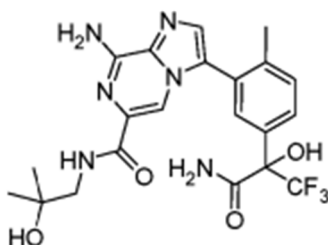
[0928] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81, Paso 8, usando 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo en lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo como material de partida. CLEM para C₁₇H₁₆F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 381,1; Encontrado: 381,1.

Paso 2. Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0929] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81, Paso 9, usando ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico en lugar de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxílico y 1-(aminometil)ciclobutano-1-carbonitrilo en lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol como materiales de partida. CLEM para C₂₃H₂₄F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 473,2; Encontrado: 473,1.

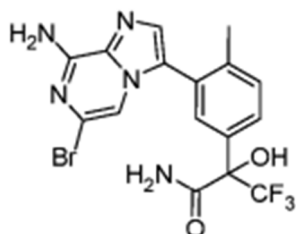
Ejemplo 284. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida

[0930]



Paso 1. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

[0931]



[0932] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28, Paso 2, usando 3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenil)propanamida (Ejemplo 82, Paso 5) en lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo))fenil)propan-2-ol como material de partida. CLEM para C₁₆H₁₄BrF₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 444,0, 446,0; Encontrado: 444,1, 446,1.

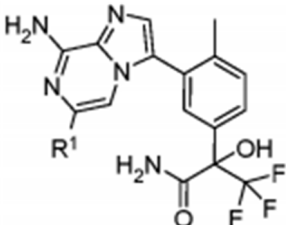
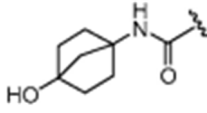
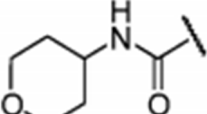
Paso 2. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida

[0933] En un vial para microondas, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-ilo)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (0,010 g, 0,023 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,020 g, 0,23 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,375 mL) y se trató con trietilamina (0,013 mL, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (3,68 mg, 4,50 μ mol) y se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min. El vial se tapó y la solución se saturó con CO burbujeando el gas a través del subsuelo de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se disolvió en metanol y agua desionizada y se pasó a través de un filtro de 0,45 μ m. El filtrado se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge® C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (6,30 mg, 58,2%) como un Blanco sólido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 - 8,02 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (ancho s, 2H), 3,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). CLEM para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 481,2; Encontrado: 481,2.

Ejemplos 260 y 285.

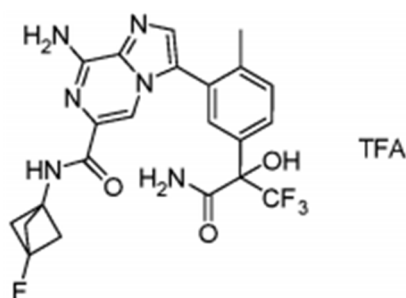
[0934] Los Ejemplos 260 y 285 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los presentados en el Ejemplo 284. Los datos se enumeran en la Tabla 22.

Tabla 22.

				
Nº Ej.	Nombre	R ¹	CLEM [M+H] ⁺	Espectros de RMN
260	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida (enantiómero único)		519,2	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (s ancho, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (ancho s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H).
285	8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetrahydro-2H piran-4-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida		493,2	

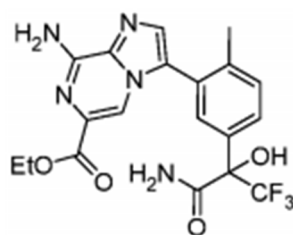
Ejemplo 288. Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida

[0935]



Paso 1. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de etilo

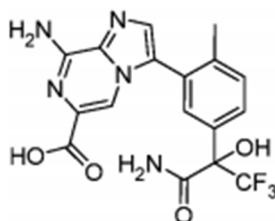
[0936]



[0937] En un vial de microondas, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (0,233 g, 0,525 mmol) (enantiómero único) se disolvió en etanol (14,0 mL) y se trató con trietilamina (0,292 ml, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, se trató con aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano (0,043 g, 0,052 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min. El vial se tapó y la solución se saturó con CO burbujeando el gas a través del subsuelo de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, pasado a través de un 0,45 µM filtro, y se aclaró con metanol. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 10%) para dar el producto deseado (172 mg, 75,1%) como un sólido blanco. CLEM para C₁₉H₁₉F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 438,1; Encontrado: 438,0.

Paso 2. Ácido 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxílico

[0938]



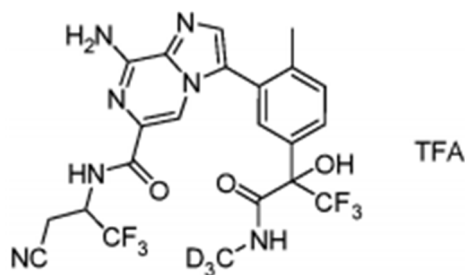
[0939] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81, Paso 8, usando acetato de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato en lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo como material de partida. CLEM para C₁₇H₁₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 410,1; Encontrado: 410,0.

Paso 3. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, TFA

[0940] Se cargó un vial con HATU (6,97 mg, 0,018 mmol), ácido 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico (0,005 g, 0,012 mmol) y 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina, HCl (2,52 mg, 0,018 mmol) seguido de DMF (0,244 mL) y se agitó a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (5,11 ml, 0,037 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y agua y se purificó mediante CLEM preparativa (columna XBridge® C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado (2,20 mg, 29,7%) como un sólido blanco. CLEM para C₂₂H₂₁F₄N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 493,2; Encontrado: 493,1.

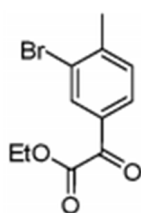
Ejemplo 289. Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-(metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida

[0941]



Paso 1. 2-(3-bromo-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo

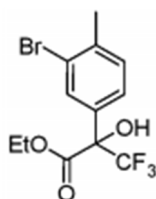
[0942]



[0943] Un matraz de fondo redondo que contiene 2-oxo-2-(p-tolil)acetato de etilo (4,26 g, 22,16 mmol) [Oakwood 023031] se enfrió a 0°C y se trató con ácido sulfúrico (11,8 ml, 222 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C, se trató con N-bromosuccinimida (4,14 g, 23,3 mmol) en porciones y se agitó a 0°C durante 1 h. Se enfrió una mezcla de agua (25 mL) y MTBE (25 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se añadió lentamente a la mezcla de agua/MTBE. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ al 10% y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo claro. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (5,71 g, 95,0%) en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2. 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo

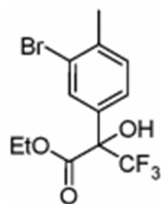
[0944]



[0945] Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (4,75 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (35,0 mL) se trató con trimetil(trifluorometil)silano (3,63 ml, 24,5 mmol) seguido de carbonato de cesio (2,85 g, 8,76 mmol) y se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbonato de cesio. El filtrado se concentró hasta un aceite que se puso al vacío durante 1 h. El aceite crudo se diluyó con tetrahidrofurano (35,0 mL), se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (1,75 ml, 1,75 mmol) y agua (4,10 mL) y se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo claro. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (5,90 g, 98,7%) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM para C₁₂H₁₃BrF₃O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 341,0, 343,0; Encontrado: 341,0,343,0.

Paso 3. Primer enantiómero de elución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo

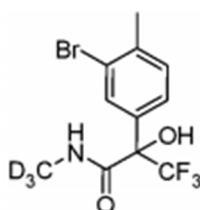
[0946]



[0947] La mezcla racémica de 2-(3-bromo-4 de etilo-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-1-(metil-d3)propanoato de etilo se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250 mm, 5 micras], eluyendo con etanol al 10% en hexanos, a un caudal de 20 mL/min, cargando ~ 81 mg en 1 mL de etanol). El primer enantiómero que eluyó tuvo un tiempo de retención de 5,1 min. El segundo enantiómero eluyente tuvo un tiempo de retención de 6,5 min.

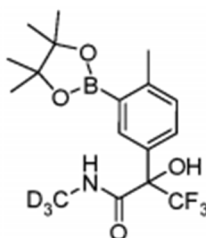
[0948] Pico 1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 4,31 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)propanamida



[0950] Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-1-(metil-d3)propanoato de etilo (1,50 g, 4,40 mmol) (primer enantiómero de elución del paso 3) y clorhidrato de metan- d_3 -amina (1,55 g, 22,0 mmol) en tetrahidrofurano (36,6 mL) se trató con trietilamina (6,12 mL, 44,0 mmol) y se enfrió a 0°C . La mezcla de reacción se trató con trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (11,0 mL, 22,0 mmol) durante 5 min, se agitó a TA durante 2 h y luego a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con 1N HCl (150 mL) que se había enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a TA y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un aceite amarillo pálido. La purificación mediante cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0% - 10%) dio el producto deseado (1,46 g, 98,7%) como un aceite incoloro. CLEM para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{D}_3\text{BrF}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 329,0, 331,0$; Encontrado: 329,1, 331,1.

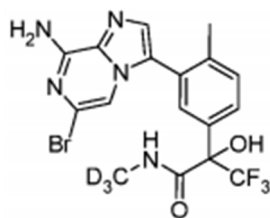
Paso 5. 3.3.3-Trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-il)fenil)propanamida



[0952] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso 5, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)propanamida en lugar de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-1-(metil-d3)propanoato de etilo como material de partida. CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{D}_3\text{BF}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 377,2$; Encontrado: 377,1.

Paso 6. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)propanamida

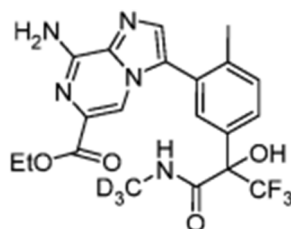
[0953]



[0954] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo **28**, Paso 2, utilizando 3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d₃)-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida en lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como material de partida. CLEM para C₁₇H₁₃D₃BrF₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 461,1, 463,1; Encontrado: 461,0, 463,0.

Paso 7. Etil 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo.

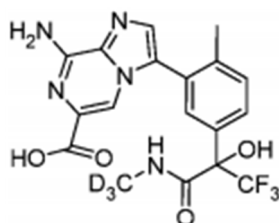
[0955]



[0956] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo **288**, Paso 1, usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d₃)propanamida en lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida como material de partida. CLEM para C₂₀H₁₈D₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 455,2; Encontrado: 455,1.

Paso 8. Ácido 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico

[0957]



[0958] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo **81**, Paso 8, usando 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato de etilo en su lugar de metilo 8-amino-3-(2-(metil-d₃)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxilato como material de partida. CLEM para C₁₈H₁₄D₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 427,1; Encontrado: 427,2.

Paso 9. 8-Amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida, TFA

[0959] El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo **288**, Paso 3, usando ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-ilo)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxílico en lugar de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxílico y 3-amino-4,4,4-trifluorobutanonitrilo en lugar de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina clorhidrato como materiales de partida. CLEM para C₂₂H₁₇D₃F₆N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 547,2; Encontrado: 547,2.

Ejemplo A. Ensayo ELISA THP-1 RPS6

[0960] Para medir la proteína ribosómica fosforilada S6 (RPS6) en lisados celulares, se adquieren células THP-1 (leucemia monocítica aguda humana) de ATCC (Manassas, VA) y se mantienen en RPMI con FBS al 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para el ensayo, las células THP-1 son suero de hambre durante la noche en RPMI, después se sembraron en medio RPMI (2×10^5 células/pocillo en 90 μ L) en placas de 96 pocillos tratadas de cultivo de tejidos de fondo plano (Corning, Corning, NY), en la presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de prueba. Placas recubiertas se incuban durante 2 horas a 37°C, 5% de CO₂ a continuación se trató con o sin 10 nM de MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA) durante 15 minutos a 37°C, 5% de CO₂. Las placas se centrifugan a 1600 RPM y se eliminan los sobrenadantes. Las células se lisan en tampón de lisis (Cell Signalling, Danvers, MA) con inhibidor de proteasa (Calbiochem/EMD, Alemania), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) durante 30 min en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelan a -80°C antes de la prueba. Los lisados se ensayan en el ensayo ELISA de fosfo-RPS6 para humanos/ratones/ratas (R&D Systems, Inc. Minnesota, MN). La placa se midió utilizando un lector de microplacas (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) ajustado a 450 nm con una corrección de longitud de onda de 540. La determinación de CI₅₀ se realiza mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición frente al log de la concentración de inhibidor utilizando el software GraphPad Prism 5,0.

Ejemplo B. Ensayo de proximidad de centelleo de PI3K- γ Materiales

[0961] Cuentas de centelleo por YSi SPA de [γ -³³P]ATP (10 mCi/ml) y de germen de trigo de aglutinina (WGA) se adquirieron de Perkin-Elmer (Waltham, MA). Sustrato de lípido quinasa, D-mio-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂)D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo enlazado (PIP₂), CAS 204858-53-7, se adquirió de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La proteína humana recombinante PI3K γ (p110 γ) se adquirió de Life Technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

[0962] La reacción de la quinasa se realizó en una placa blanca Greiner Bio-one de 384 pocillos de poliestireno de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μ L. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. El ensayo de PI3K γ se llevó a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, MgCl₂ 10 mM, DTT 5 mM y CHAPS 0,03%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistía en PIP₂ 20 μ M, ATP 2 μ M, [γ -³³P]ATP Ci 0,5 m, PI3K γ 13 nM. Las reacciones se incubaron durante 120 min y se terminaron mediante la adición de 40 ml de cuentas de SPA suspendidas en tampón de extinción: fosfato potásico 163 mM pH 7,8, glicerol al 20%, EDTA 25 mM. La concentración final de cuentas de SPA es de 1,0 mg/ml. Después del sellado de la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 min, se determinó la radiactividad del producto mediante recuento de centelleo en Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de CI₅₀ se realizó mediante el ajuste de la curva de porcentaje de la actividad de control de disolvente frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 6,0.

Ejemplo C. Ensayo de proximidad de centelleo PI3K δ Materiales

[0963] Cuentas de centelleo SPA YSi de [γ -³³P]ATP (10 mCi/ml) y de germen de trigo de aglutinina (WGA) se adquirieron de Perkin-Elmer (Waltham, MA). Sustrato de lípido quinasa, D-mio-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P₂)D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo enlazado (PIP₂), CAS 204858-53-7, se adquirió de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La proteína humana recombinante PI3K δ (p110 δ /p85 α) se adquirió de Eurofins (St Charles, MO). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

[0964] La reacción de la quinasa se llevó a cabo en una placa blanca Greiner Bio-one de 384 pocillos de poliestireno de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μ L. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. El ensayo de PI3K δ se llevó a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, 10 mM MgCl₂ mM, DTT 5 y CHAPS 0,03%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistía en PIP₂ 20 μ M, ATP 2 μ M, [γ -³³P]ATP 0,5 μ Ci, PI3K δ 3,4 nM. Las reacciones se incubaron durante 120 min y se terminaron mediante la adición de 40 μ L de cuentas de SPA suspendidas en tampón de extinción: fosfato potásico 163 mM pH 7,8, glicerol al 20%, EDTA 25 mM. La concentración final de cuentas de SPA es de 1,0 mg/ml. Después del sellado de la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 min, se determinó la radiactividad del producto mediante recuento de centelleo en Topcount (PerkinElmer). La determinación de CI₅₀ se realizó mediante el ajuste de la curva de porcentaje de la actividad de control de disolvente frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 6,0.

[0965] Los compuestos de los Ejemplos se ensayaron en los ensayos descritos en los Ejemplos A, B y C, y se encontró

que los valores CI_{50} que se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23.

Nº de Ej.	PI3Ky CI_{50} (nM)	PI3Kδ CI_{50} (nM)	PI3Ky_THP1_RPS6_ELISA CI_{50} (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+	#
39	+	+	#
40	+	++	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-

ES 2 902 390 T3

(Continuación)

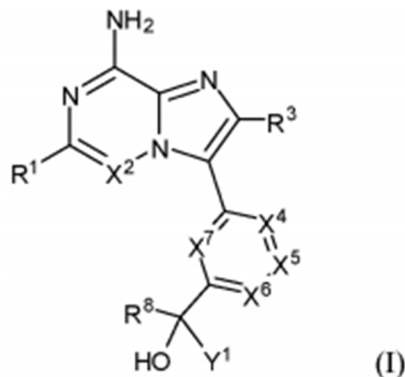
	Nº de Ej.	PI3Kγ Cl ₅₀ (nM)	PI3Kδ Cl ₅₀ (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA Cl ₅₀ (nM)
5	56	+	-	-
	57	+	-	-
	58	++	-	-
	59	+	+++	-
	60	+	+++	####
10	61	+	++	##
	62	+	++	####
	63	+	++	##
	64	+	+++	-
	65	+	++	-
15	66	+	+	#
	67	+	++	-
	68	+	+	-
	69	+	+	#
20	70	+	+	#
	71	+	+	#
	72	+	++	#
	73	+	++	###
	74	+++	+++	-
25	75	+	++	##
	76	+	++	##
	77	+	++	-
	78	+	++	##
	79	+	+++	##
30	80	+	+++	-
	81	+	+	##
	82	+	+	#
	83	+	++	#
35	84	+	++	##
	85	+	+++	##
	86	+	++	##
	87	+	+	##
	88	+	++	##
40	89	+	+	#
	100	+	++	##
	106	+	++	##
	108	+	+	#
	112	+	+++	###
45	117	+	+++	####
	118	+	+	#
	120	+	++	####
	128	+	+	#
50	129	+	+	#
	136	+	++	#
	162	+	++	##
	169	++	+++	-
	173	++	+++	-
55	207	+	+	#
	208	+	+	#
	211	+	++	-
	212	+	++	-
	214	+	++	##
60	221	+	++	-
	224	++	+++	-
	233	+	++	##
	235	+	++	-
65	253	+	++	##

(Continuación)

Nº de Ej.	PI3Kγ Cl ₅₀ (nM)	PI3Kδ Cl ₅₀ (nM)	PI3Kγ _THP1 _RPS6 _ELISA Cl ₅₀ (nM)
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####
284	+	++	#
285	+	+++	##
288	+	++	#
289	+	++	#
+ se refiere a Cl ₅₀ de ≤100 nM; ++ se refiere al Cl ₅₀ de ≤500 nM; +++ se refiere a un Cl ₅₀ de <2.000 nM; ++++ se refiere a un Cl ₅₀ de ≥ 2000 nM. # Se refiere a Cl ₅₀ de ≤100 nM; ## se refiere a Cl ₅₀ de ≤500 nM; ### se refiere a Cl ₅₀ de <1.000 nM; #### se refiere a un Cl ₅₀ de ≥ 1000 nM. - se refiere a datos no disponibles.			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

X² es N o CR²;

X⁴ es N o CR⁴;

X⁵ es N o CR⁵;

X⁶ es N o CR⁶;

X⁷ es N o CR⁷;

siempre que X⁴, X⁵ y X⁶ no sean todos N;

Y¹ es un haloalquilo C₁₋₆, en donde cada halógeno se selecciona de F o Cl, en donde el haloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y² seleccionados independientemente;

R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, OH, NO₂, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocixarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R², cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, SF₅, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes

R⁹ seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cualesquiera, junto con los átomos del anillo a los que se unen forman opcionalmente un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Y² se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, SF₅, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), B(OR^c)₂ y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^b está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, SF₅, -P(O)R^kR^k, -P(O)(OR^k)(OR^k), B(OR^k)₂ y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R⁹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, SF₅, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), B(OR^e)₂ y

S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^e cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NR^g)R^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, SF₅, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g, donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^f está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^g cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-, alcoxi C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, amino, alquilamino C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆-, alquilsulfonilo C₁₋₆-, alquilsulfonilo C₁₋₆-, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamil, di(alquilo C₁₋₆)carbamil, carboxi, alquilcarbamil C₁₋₆-, alcocixarbonilo C₁₋₆-, alquilcarbamilamino C₁₋₆-, alquilsulfonilamino C₁₋₆-, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆-, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^k está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NR^m)R^m, C(=NR^m)NR^mR^m, NR^mC(=NR^m)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅, -P(O)R^mR^m, -P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ y S(O)₂NR^mR^m, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^q está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ seleccionados independientemente;

R^m está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de Rⁿ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₃₋₇, cicloalquilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆ de R^o está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X² es N o CH.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X⁴ es CR⁴.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X⁵ es CH.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X⁶ es CR⁶.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁶ se selecciona de H, D, y halo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X⁷ es CH.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OR^a, y SR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, C 1-6 alcoxi, alquenilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)₂R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y¹ se selecciona de CF₃, CCl₃, CF₂H, CCl₂H, CF₂Y², CCl₂Y², CFH₂, CClH₂, CFHY², CClHY², CF(Y²)₂ y CCl(Y²)₂.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁸ se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y $C(O)NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, C_{3-10} heterocicloalquilo cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

5 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 , R^5 , y R^7 son cada uno H.

10 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C_{1-6} de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

20 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, y $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

25 18. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^2 es N o CR^2 ;

X^4 es N o CR^4 ;

X^5 es N o CR^5 ;

X^6 es N o CR^6 ;

X^7 es N o CR^7 ;

siempre que X^4 , X^5 y X^6 no sean todos N;

Y^1 es un haloalquilo C_{1-6} , en donde cada halógeno se selecciona entre F o Cl;

R^1 se selecciona independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , OH, NO_2 , amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6} carbamilo), carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilamino, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , C_{1-6} haloalquilo, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-6} , NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo

C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R⁸ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 R seleccionado independientemente 9 sustituyentes; o

Y¹ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente;

cada R¹ se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada R^a se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^a está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R^b está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R⁹ se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, y S(O)₂NR^kR^k, donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C₁₋₄- de R⁹ es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros o alquilo C₁₋₆-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆- y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆- de R^c está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆-, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄- de R^d está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C₁₋₆;

cada R^h se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆ carbamilo), carboxi, alquilcarboxonio C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋

6, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilamino; y cada R^k se selecciona independientemente de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 6-10 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₆ alquilo-.

19. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo;
 8-Amino-N-metil-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida;
 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butan-2-ol;
 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol;
 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2.2.2-trifluoroetan-1-ol;
 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d₃)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol;
 3-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamida;
 2-(3-(8-Amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropano-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(3-metilisoxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutano-2-ol;
 2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(3-(4-Amino-2-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridina-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol;
 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol; y

8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-zo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida; 5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo;
1-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)piperidina-4-ol;
2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoropropano-1,2-diol;
2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoropropano-1,2-diol;
2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoropropano-1,2-diol;
2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoropropano-1,2-diol;
2-(3-(8-Amino-6-(oxazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoropropano-1,2-diol;
2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoropropano-1,2-diol;
2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo;
2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropano-1-carboxamida;
(2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropano-1-carboxamida;
2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol; y
8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanamida;
8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-ilo)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida;
8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanonitrilo;
2-(3-(8-Amino-6-(5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; y
3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutano-1-carboxilato de metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanamida;
2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclobutanocarbonil)azetidín-3-il)acetónitrilo;
2-(3-(8-Amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;
Ácido (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)fenil)borónico;
2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2.1-f][1.2.4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol;
Ácido ((1S)-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)borónico;
2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida;
Ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanoico;
2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxi-N-(3-

- metilazetidín-3-il)propanamida;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanamida;
 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-difluoropropan-2-ol; 2-(3-(8-Amino-6-(ciclopropiletinil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroximetil)ciclobutil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)acetamida;
 N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)benzamida;
 N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-fluoroacetamida;
 3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida;
 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluorobutano-2,3-diol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutano-2,3-diol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanamida;
 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N,2,2-trimetilbutanamida;
 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d₃)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol;
 8-Amino-N-(1-azabíciclo[2.2.1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
 8-Amino-N-(3-cianobíciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
 8-Amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabíciclo[2.1.1]hexan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
 8-Amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida;
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropilo)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibíciclo[2.2.1]heptan-1-il)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida;
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobíciclo[1.1.1]pentan-1-il)imidazo[1.2-a]pirazin-6-carboxamida; y
 8-Amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d₃)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1.2-a]pirazina-6-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1.2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropanamida.
25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la expresión o actividad anormal de la quinasa PI3Ky, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de:

- (a) una enfermedad o trastorno autoinmune, cáncer, enfermedad cardiovascular o enfermedad neurodegenerativa; o
- (b) cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de color, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer gástrico, seminoma, teratocarcinoma, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o sarcoma; o
- (c) tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendoteliooma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de la parte blanda, angiosarcoma, cistosarcoma phyllodes, dermatofibrosarcoma, tumor desmoide, sarcoma de células pequeñas redondas, sarcoma de células pequeñas redondas y extraesquelásticas con quiposarcoma desmoonditelial, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfosarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibrosarcoma, sarcoma sindromiosarcoma o rabomiosarcoma o
- (d) leucemia mieloide aguda, leucemia monocítica aguda, linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica activa de células T (LLA-T), linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica granular grande, neoplasia de células T maduras (periféricas) (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) o linfoma linfoblástico; o
- (e) leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma naplásico de células grandes (tipo de células T), linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma de células T de tipo enteropatía, leucemia/linfoma celular o linfoma angioinmunoblástico de células T; o
- (f) ALCL sistémico o ALCL cutáneo primario; o
- (g) linfoma de Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma marginal, linfoma extracorpóreo, Macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma de tejido linfático asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma de derrame primario, linfoma intravascular de células B grandes, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) o linfoma difuso de células B grandes; o
- (h) NHL recidivante, NHL refractario, NHL folicular recurrente, NHL indolente (iNHL) o NHL agresivo (aNHL); o
- (i) linfoma difuso de células B grandes de tipo B activado (ABC), o linfoma difuso de células B grandes de centro germinal (GCB); o
- (j) linfoma endémico de Burkitt, linfoma esporádico de Burkitt o linfoma similar a Burkitt; o
- (k) artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, asma, alergia, rinitis alérgica, pancreatitis, psoriasis, anafilaxia, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis, meningitis, encefalitis, retinopatía diabética, hipertrofia benigna de próstata, hipertrofia miastiasística síndrome, osteoartritis, reestenosis o aterosclerosis; o
- (l) hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, presión arterial elevada, isquemia, isquemia-reperfusión, vasoconstricción, anemia, infección bacteriana, infección viral, rechazo del injerto, enfermedad del riñón, fibrosis por choque anafilático, atrofia del músculo esquelético, hipertrofia del músculo esquelético, angiogénesis, sepsis, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante alogénico o xenogénico, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anemia del sistema hemolítico autoinmune, vasculitis lupus eritematoso, nefritis lúpica, pénfigo o nefropatía membranosa; o
- (m) PTI recidivante o PTI refractaria; o
- (n) enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), arteritis de Takayasu, enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, crioglobulinemiculitis mixta virus o de la hepatitis C (VHC) esencial, púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), vasculitis por hipersensibilidad, poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener o vasculitis sistémica asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AASV); o
- (o) enfermedad de Alzheimer, traumatismo del sistema nervioso central o accidente cerebrovascular.

XRPR Forma I

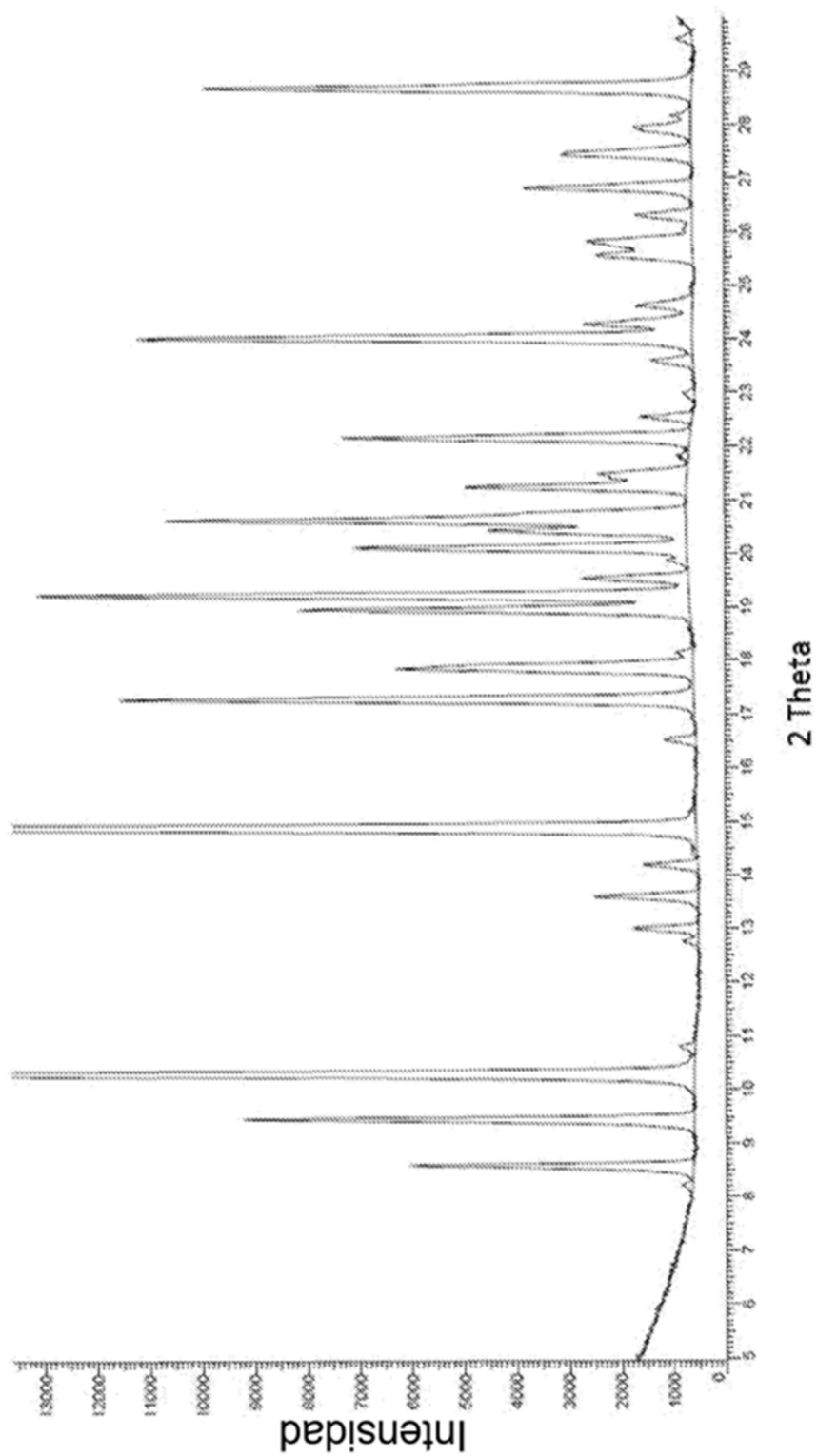
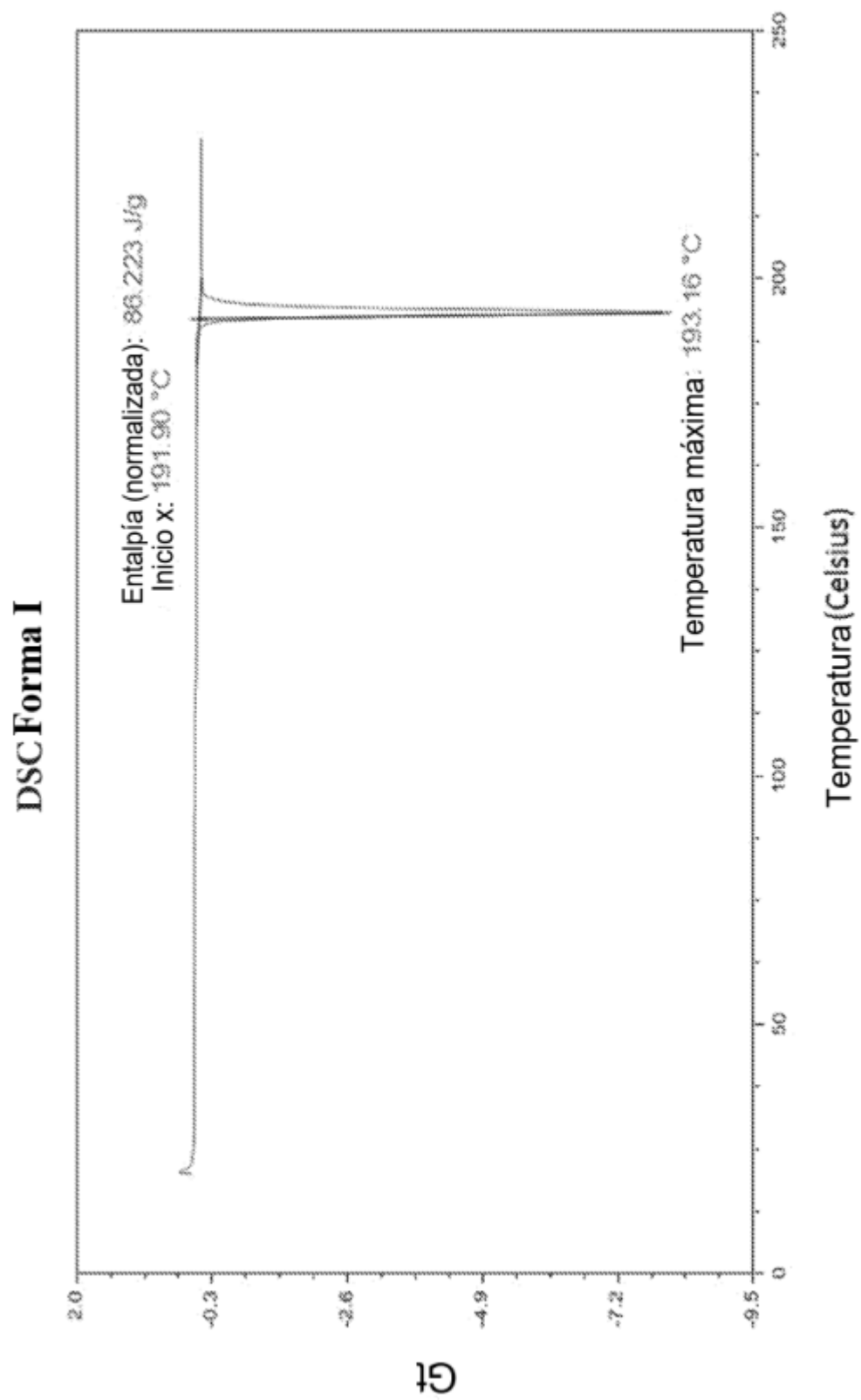


Figura 1



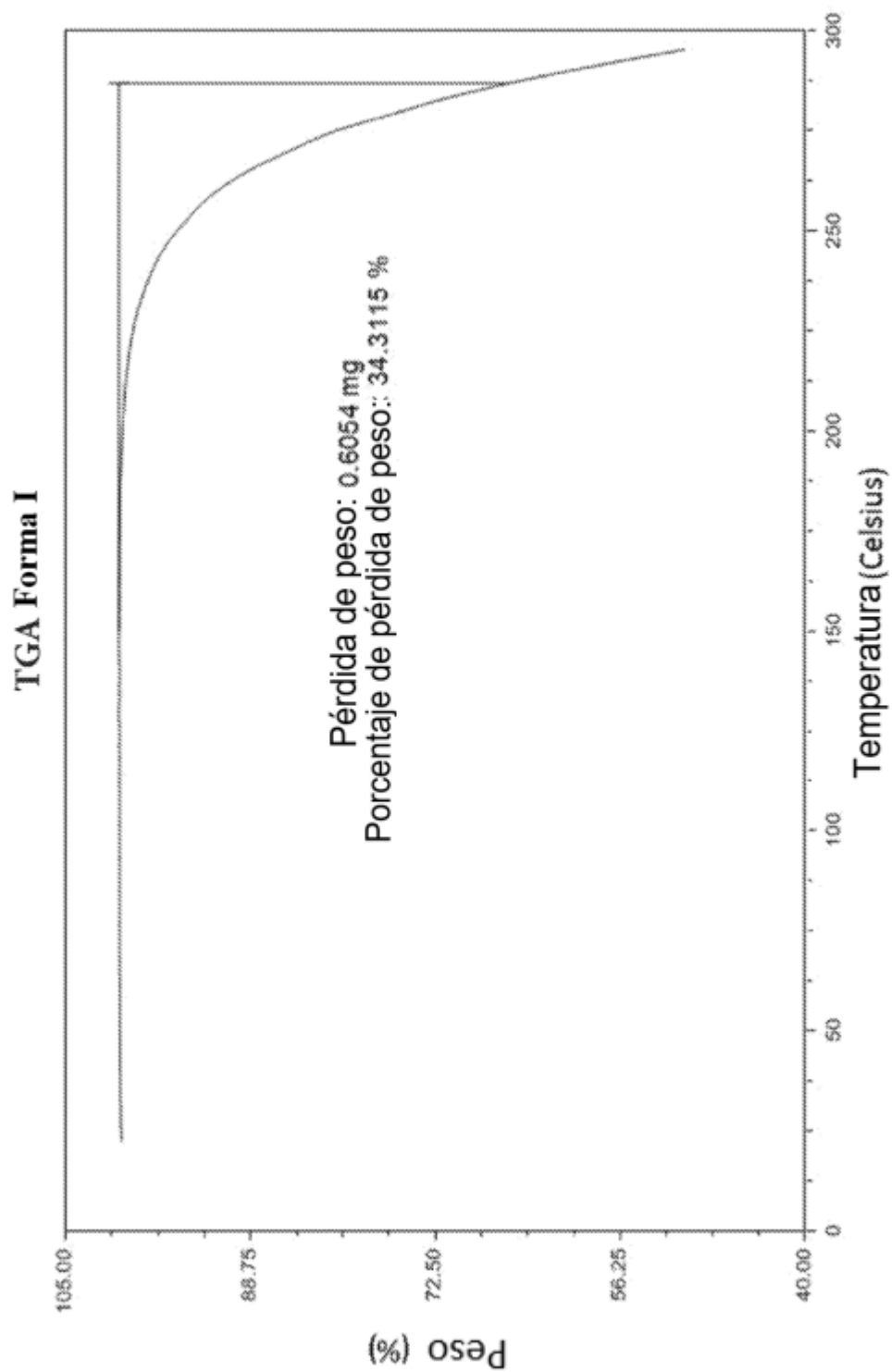


Figura 3

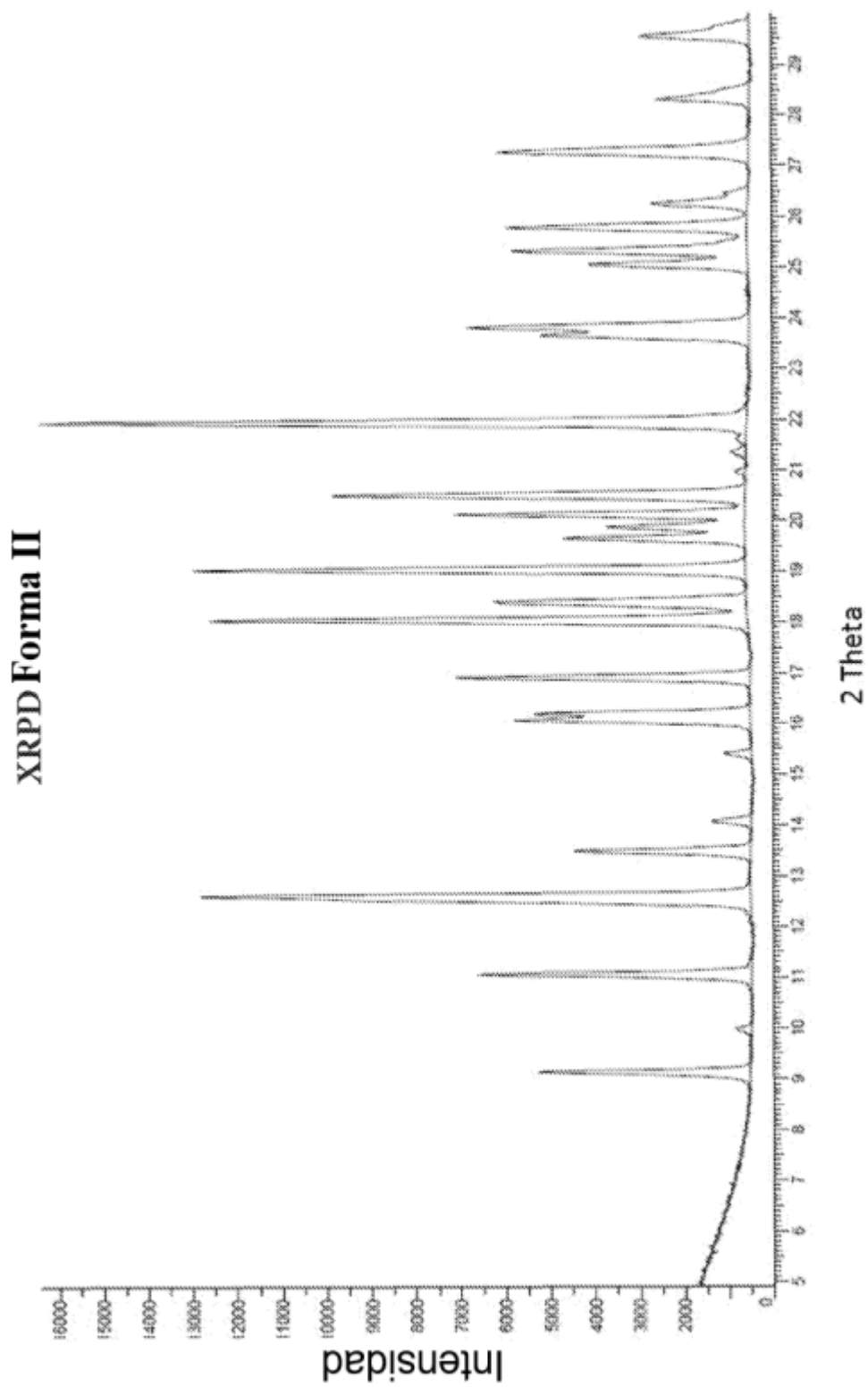


Figura 4

DSC Forma II

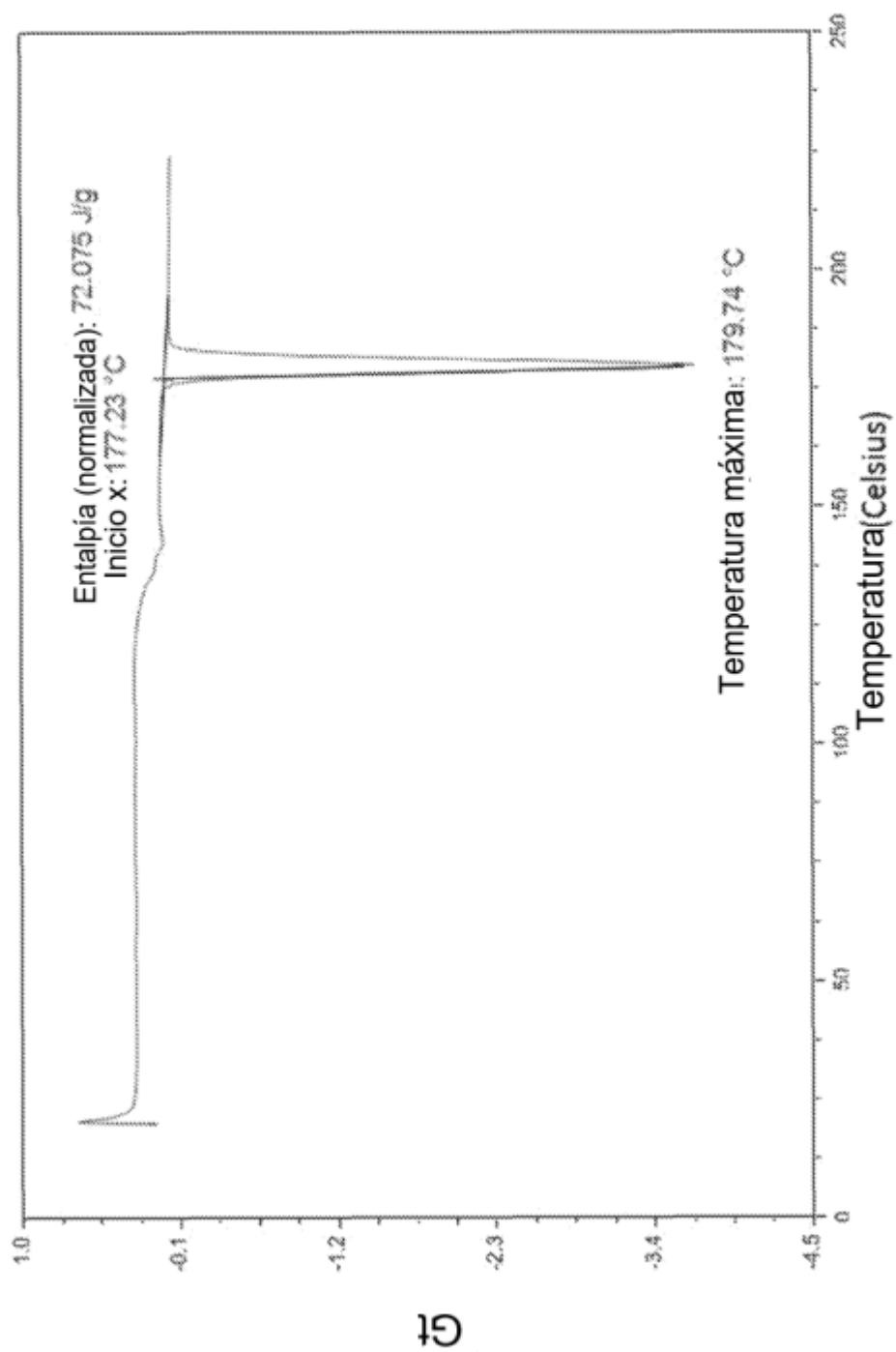


Figura 5

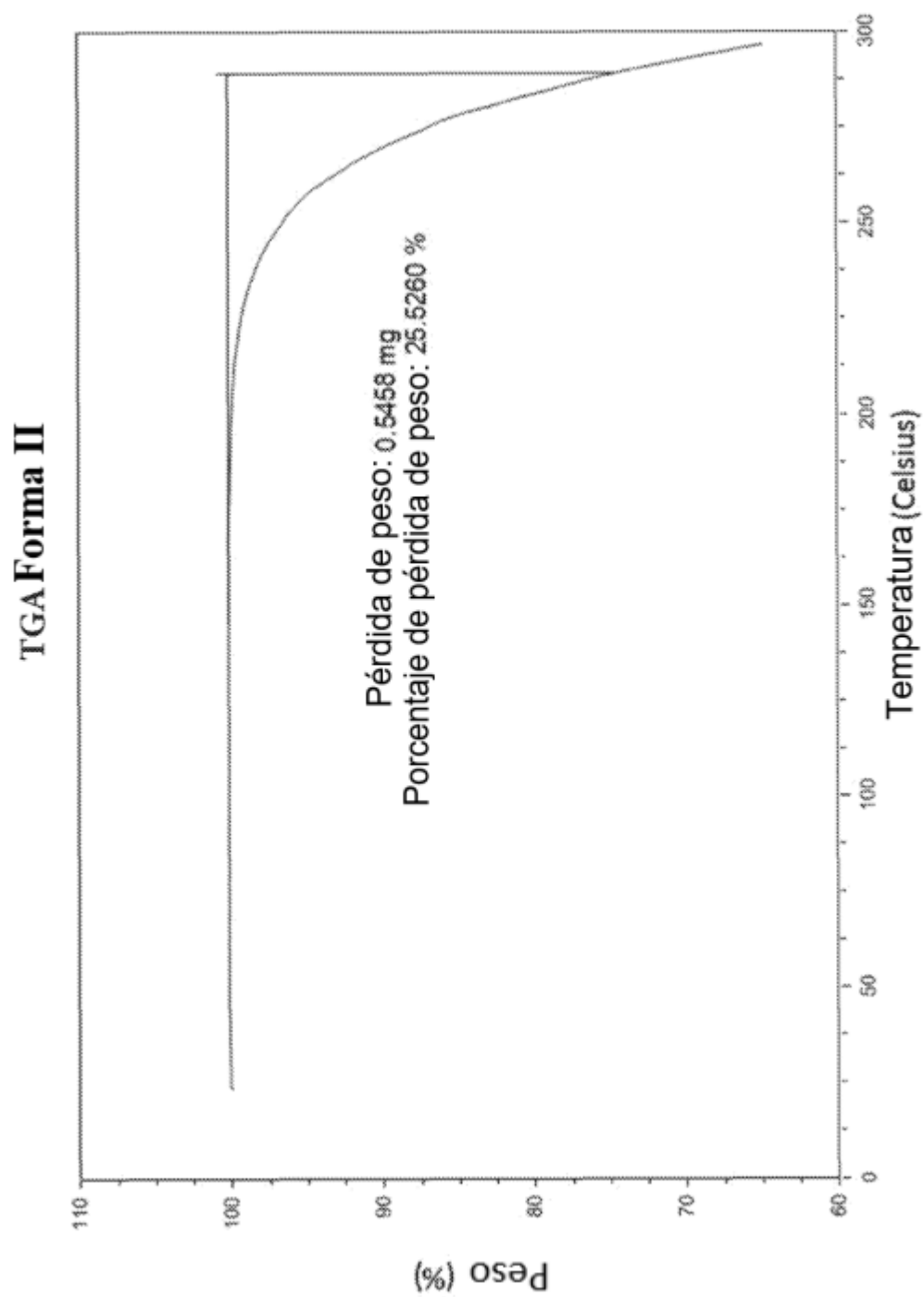


Figura 6

XRPD Form III

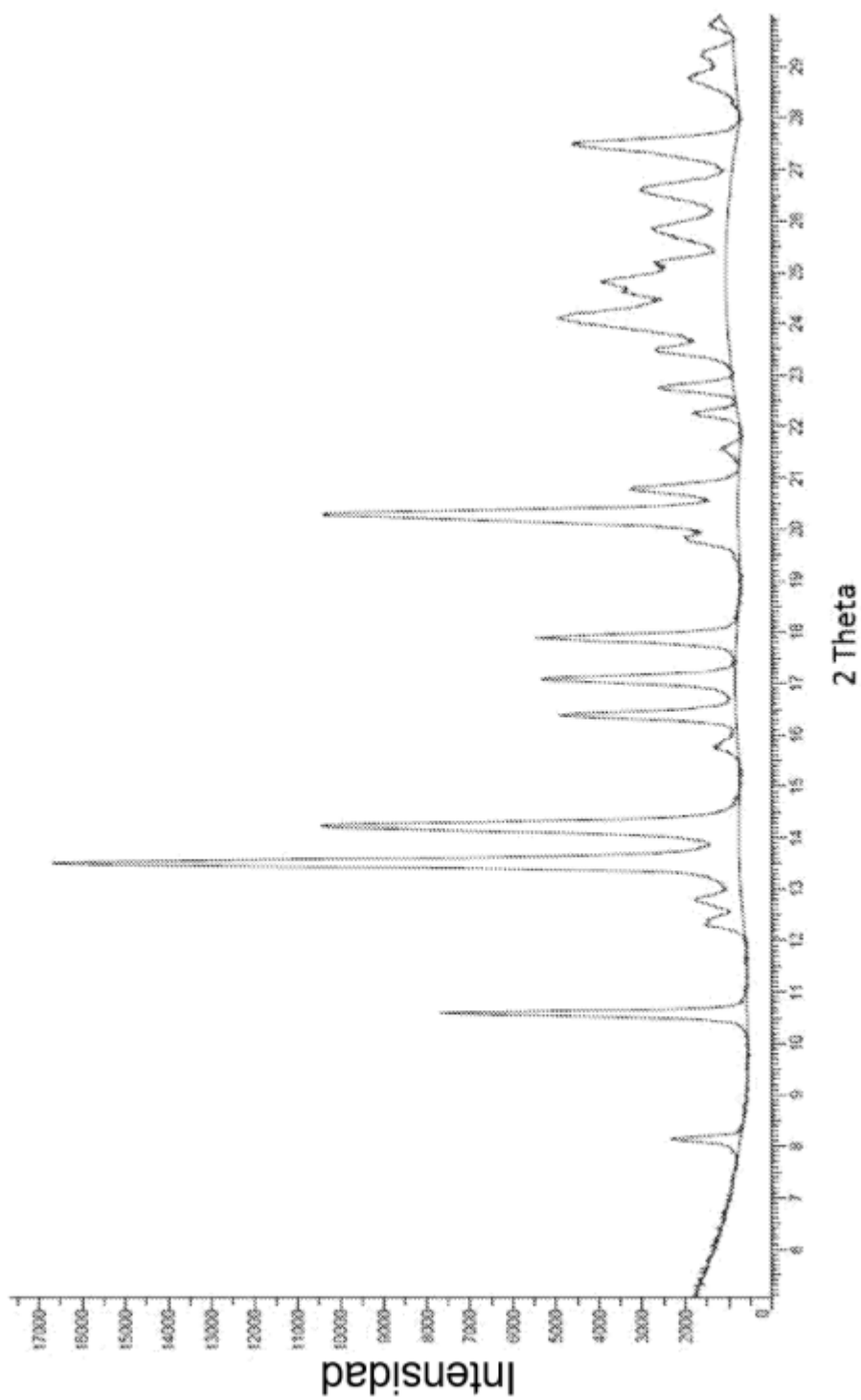


Figura 7

DSC Forma III

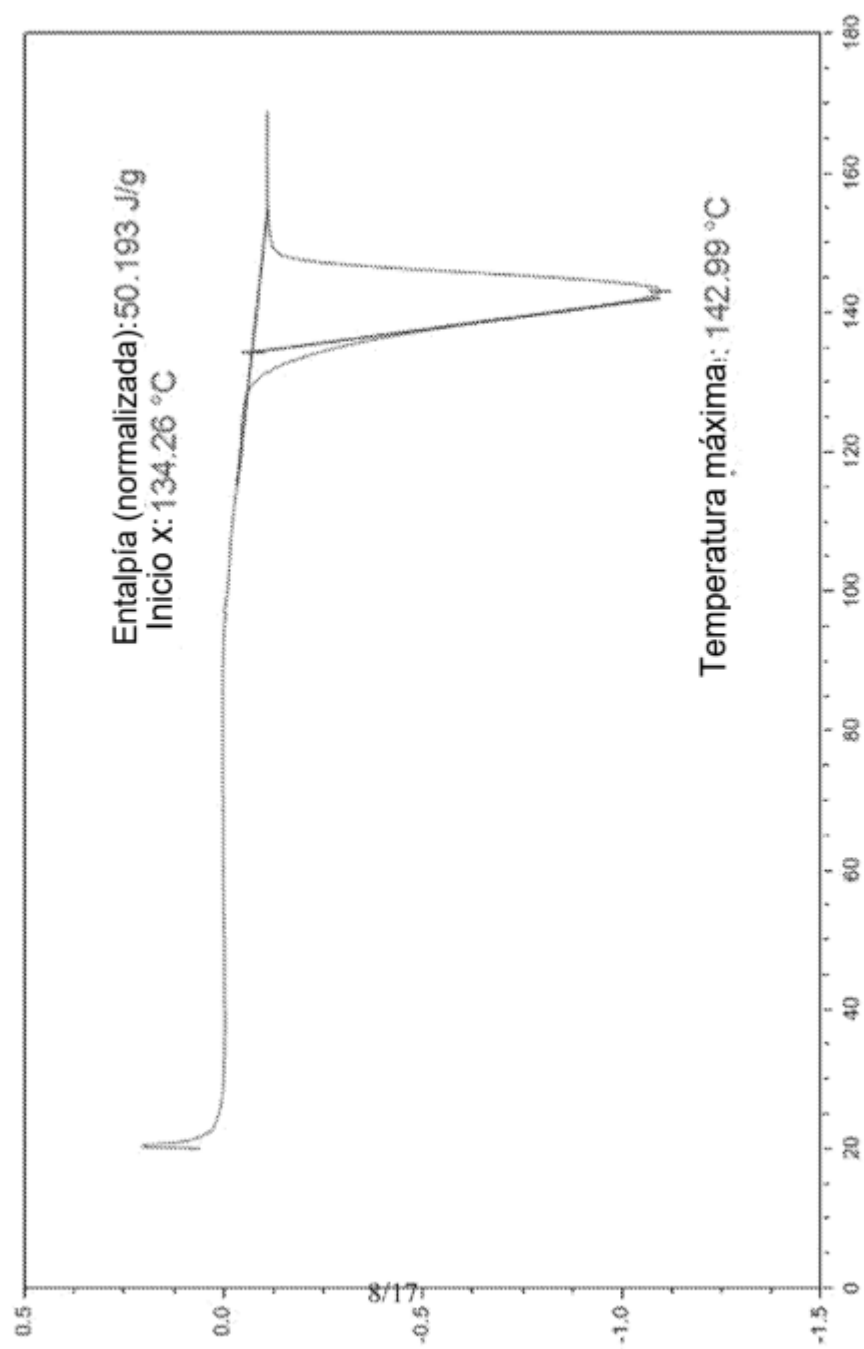


Figura 8

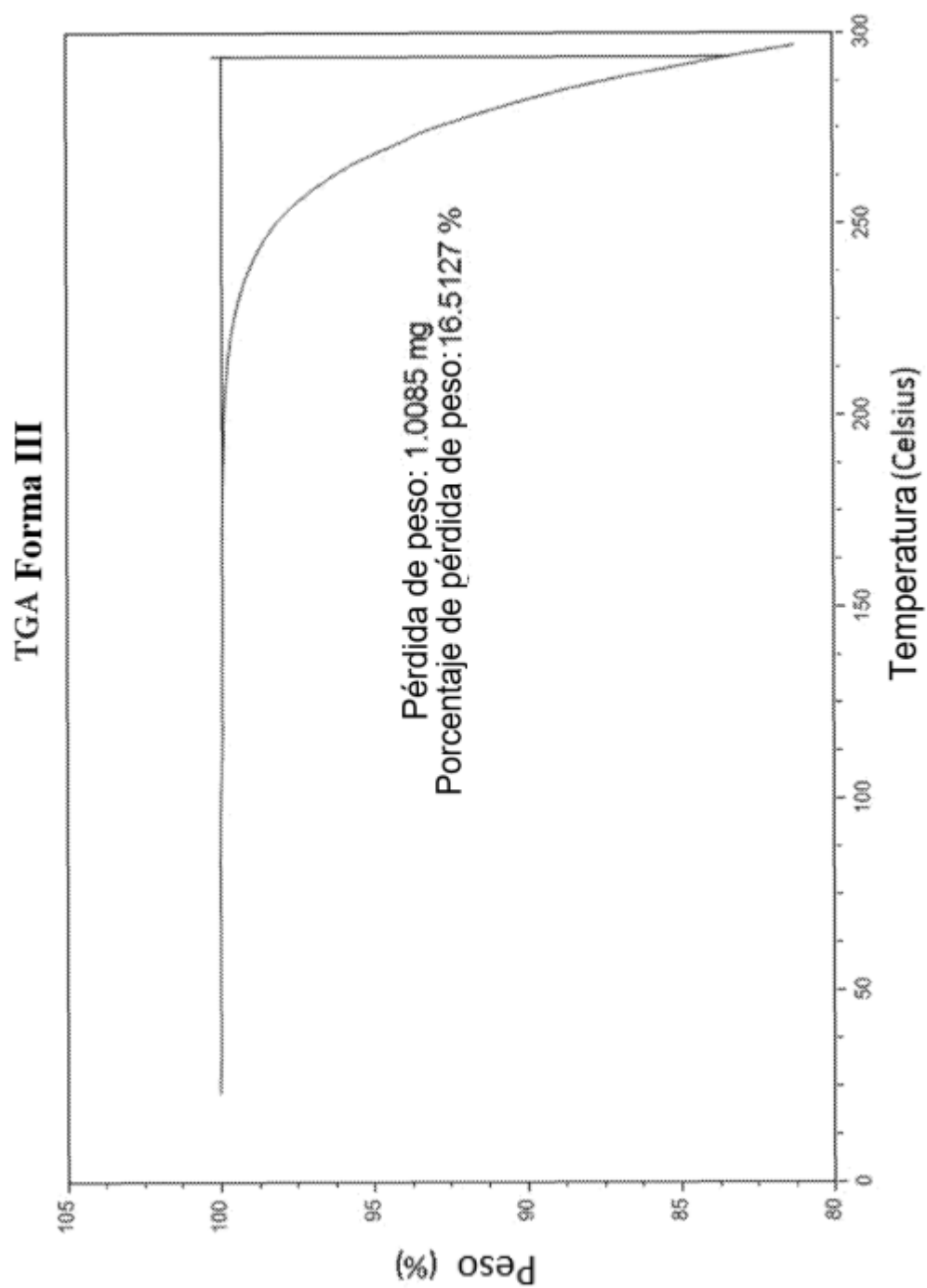


Figura 9

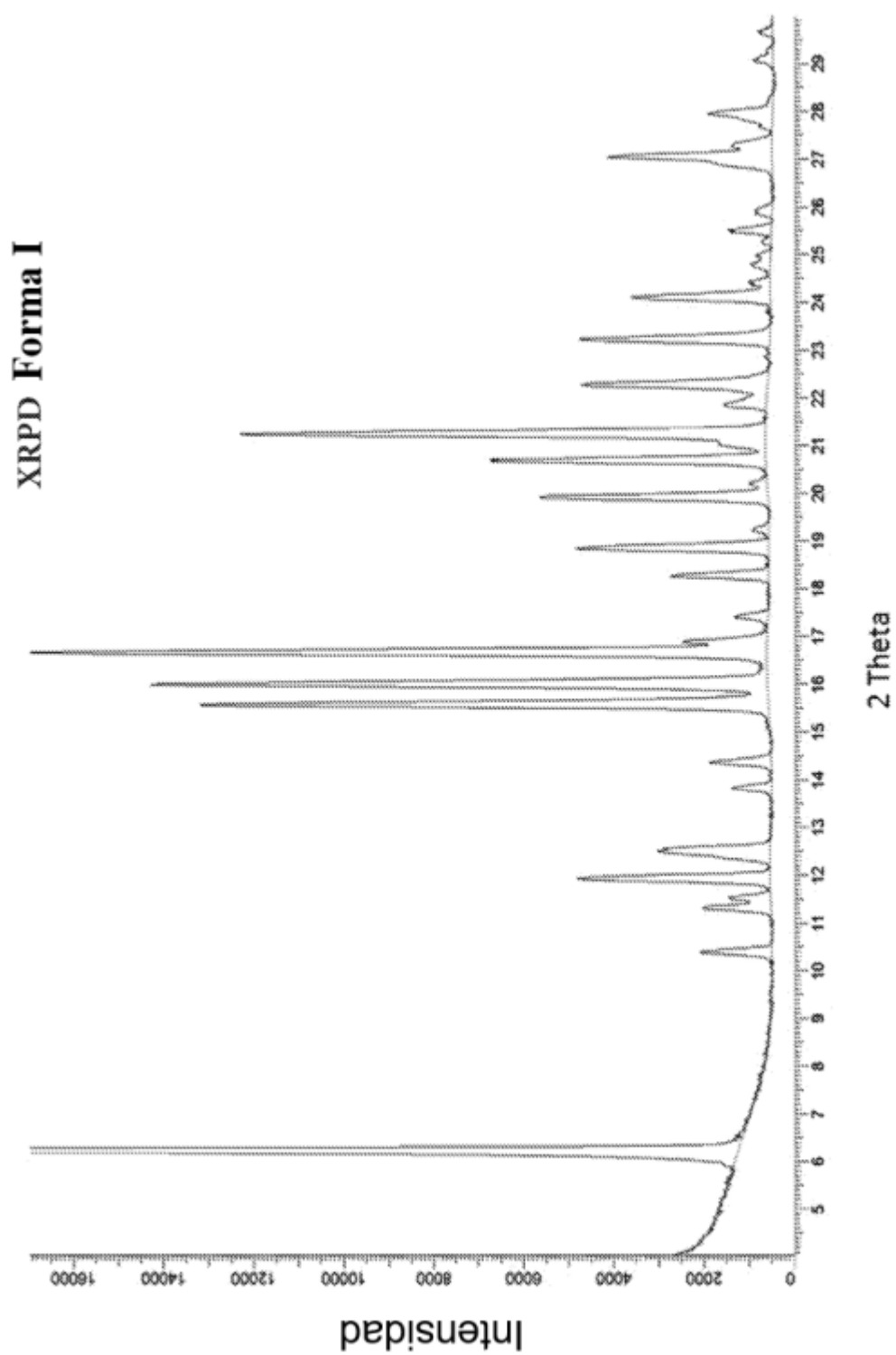


Figura 10

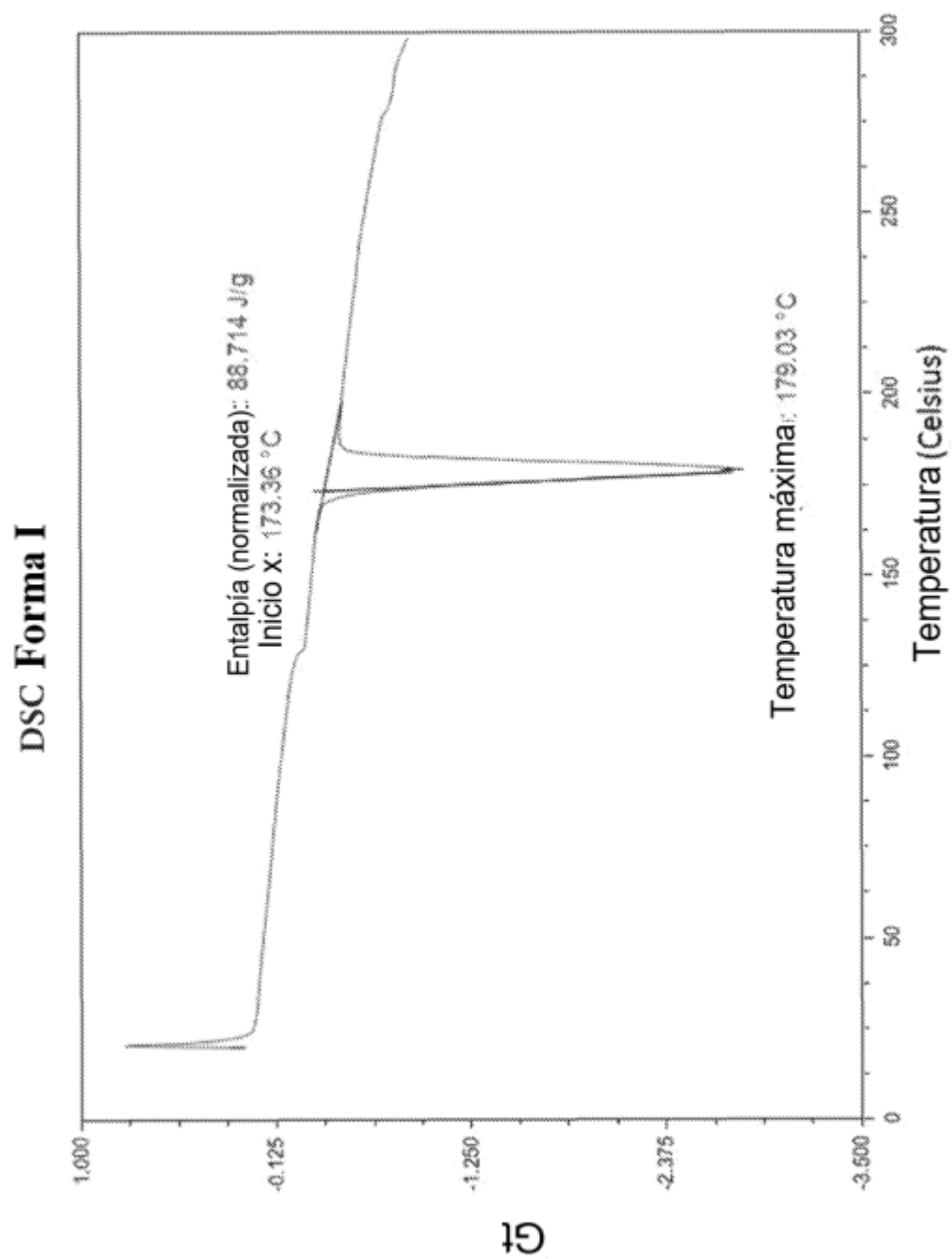


Figura 11

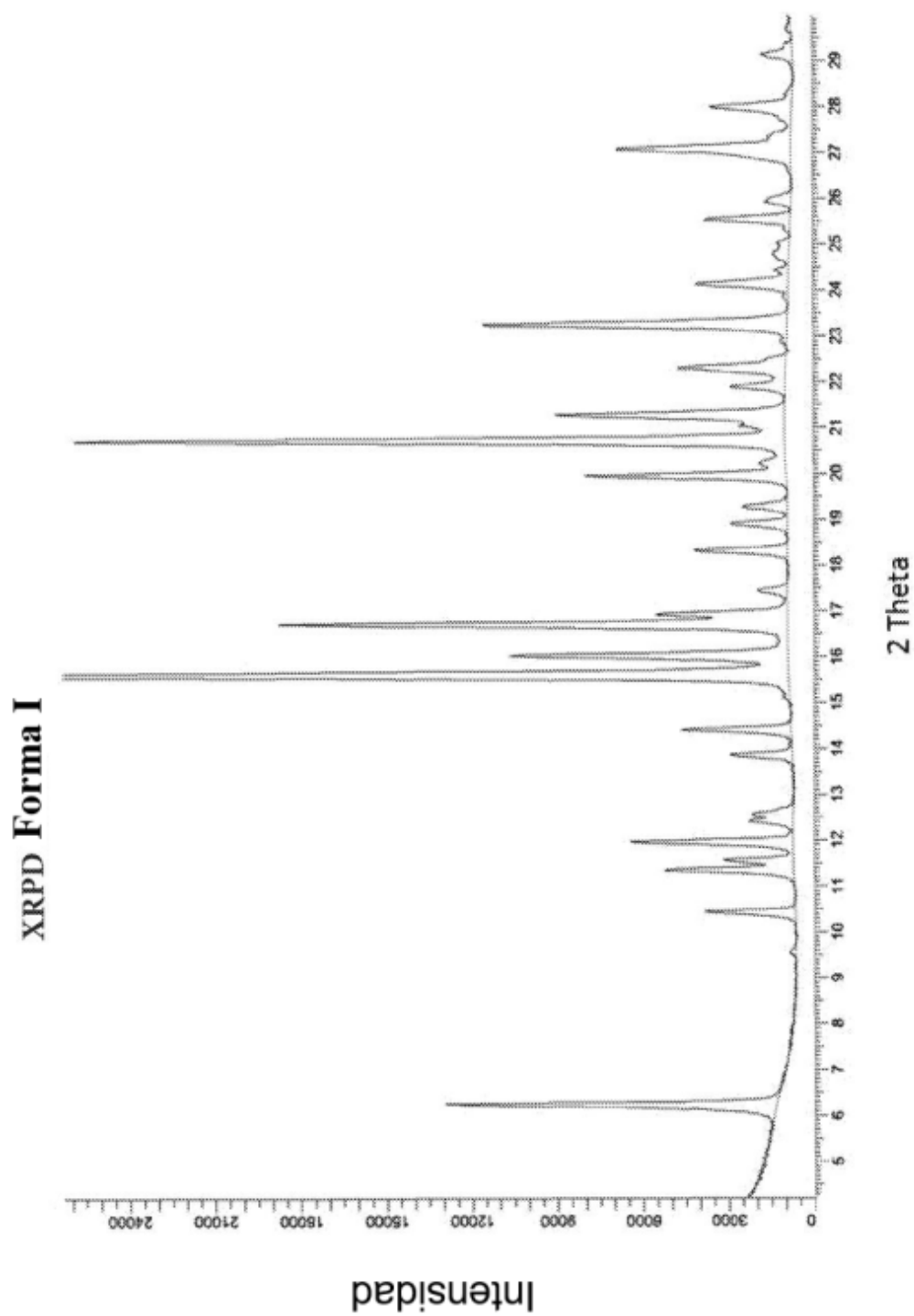


Figura 12

DSC Forma I

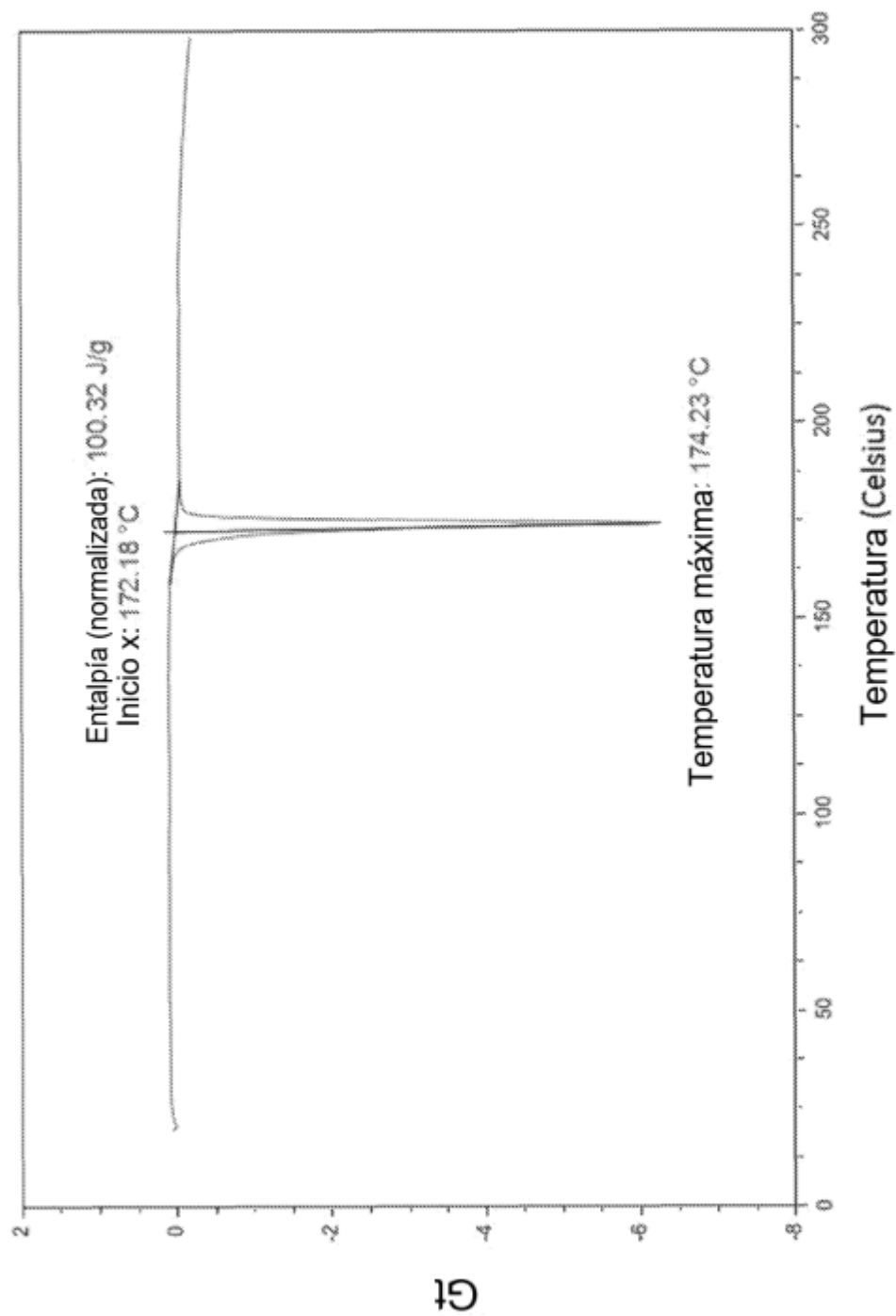


Figura 13

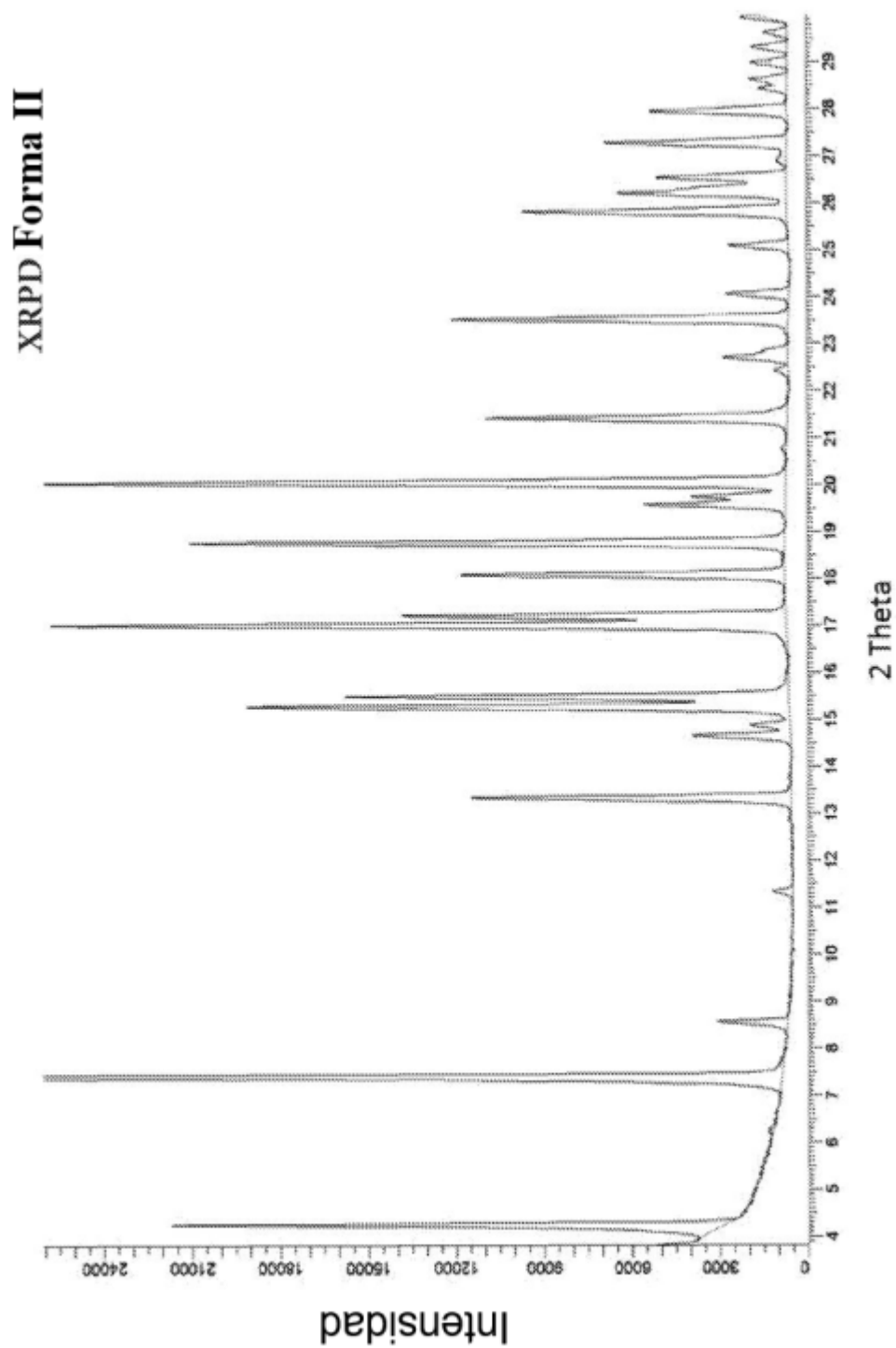


Figura 14

DSC Forma II

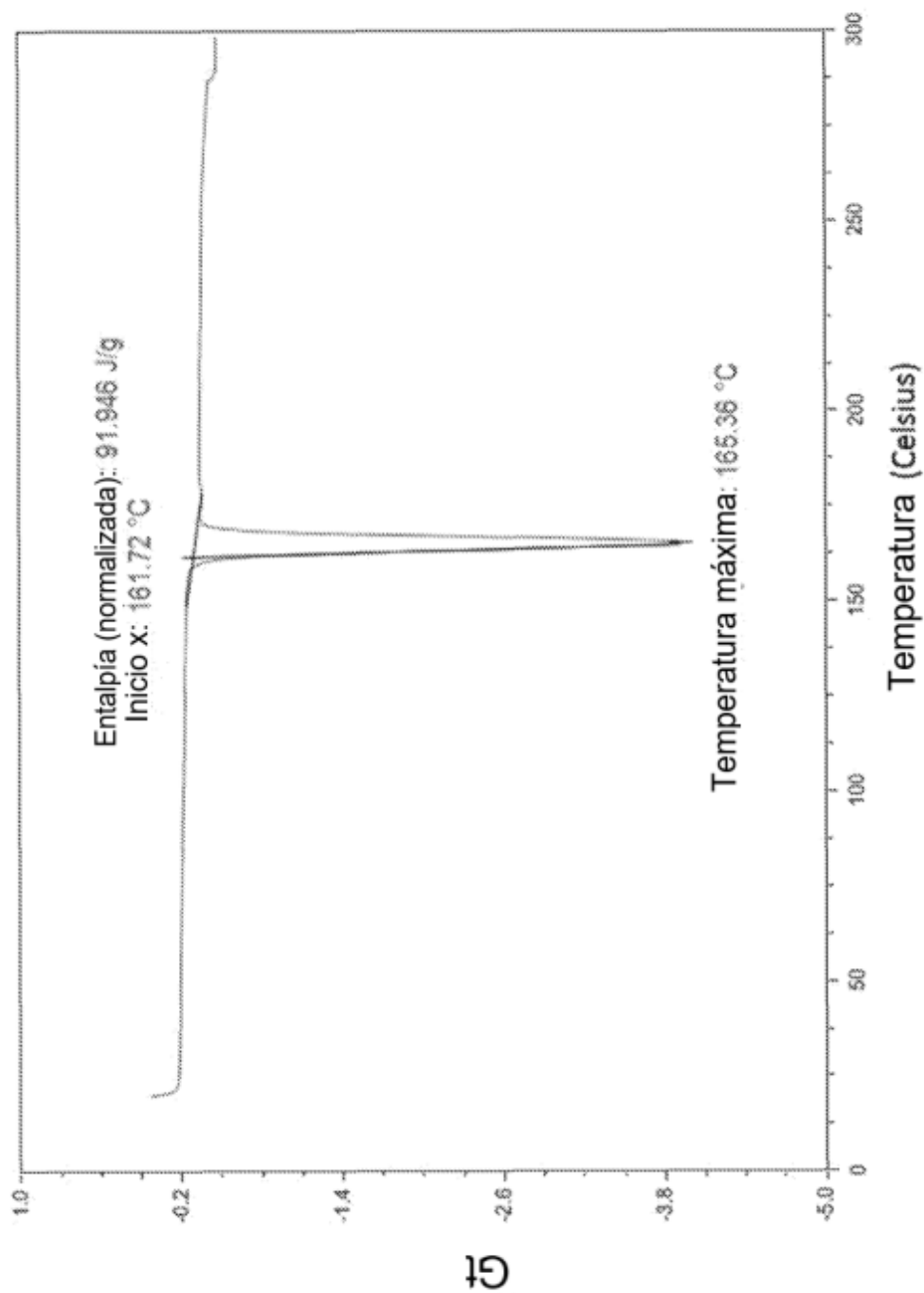


Figura 15

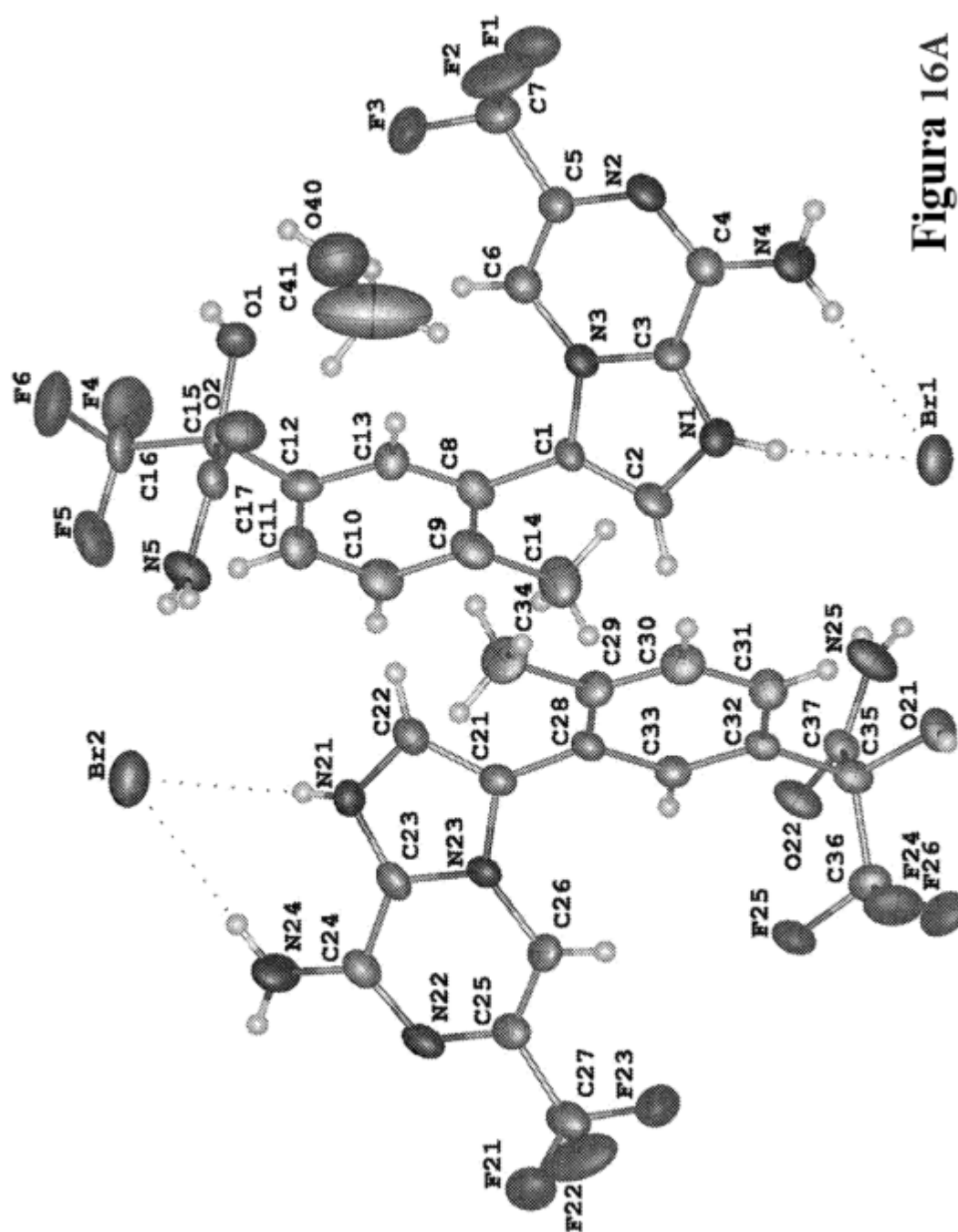


Figure 16A

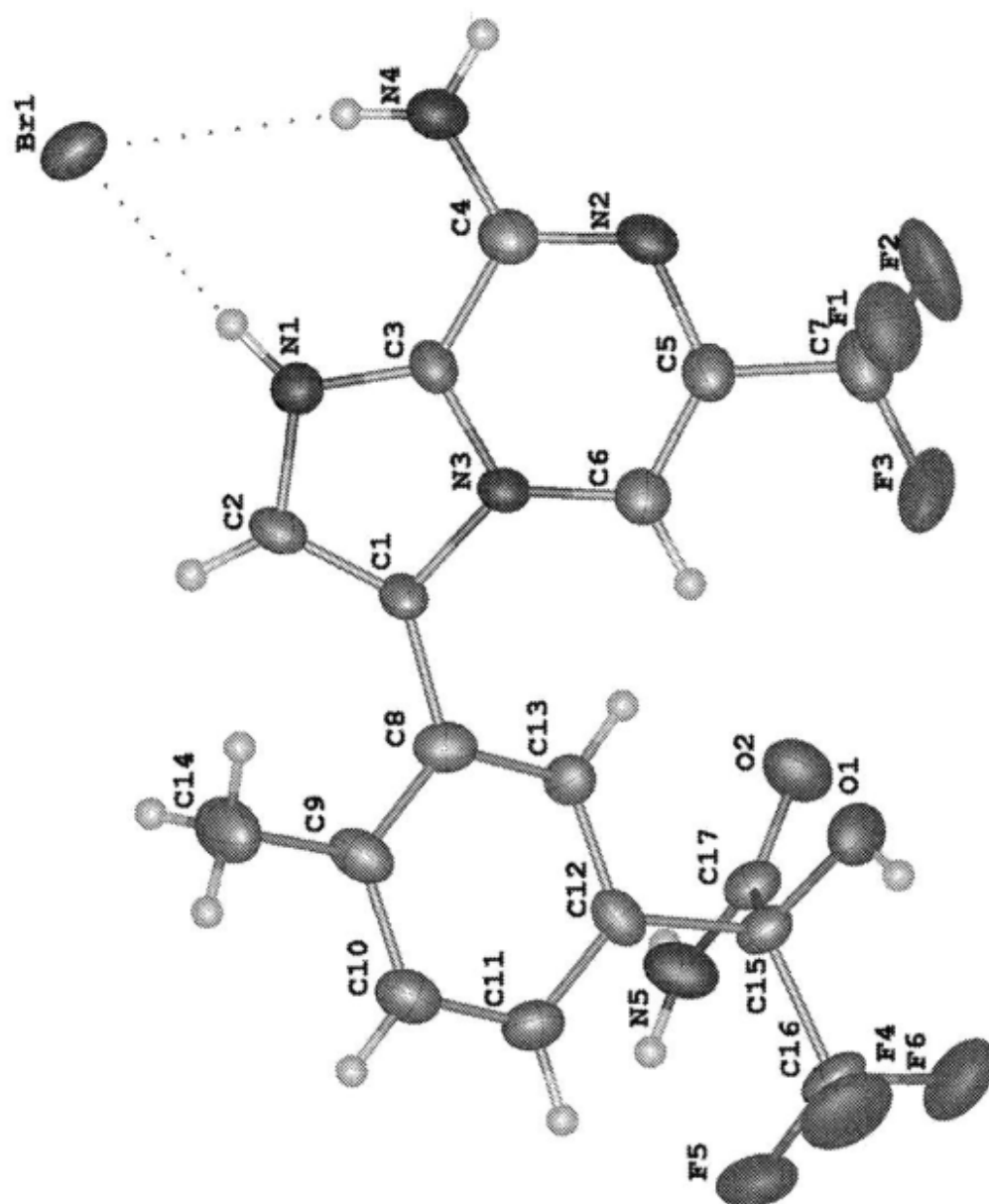


Figura 16B