DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS SUSTITUIDOS POR GRUPOS DE HIDROXILO TERCIARIO COMO INHIBIDORES DE GAMMA PI3K-Y

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de alcohol terciario que modulan la actividad de fosfoinositido 3-cinasas-gamma (PI3Kγ) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Kγ que incluyen, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, y enfermedades neurodegenerativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfoinositido 3-cinasas (PI3Ks) pertenecen a una gran familia de cinasas de señalización lípida que fosforilan los fosfoinositidos en la posición D3 del anillo inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). Las PI3Ks se dividen en tres clases (clase I, II, y III) de conformidad con su estructura, regulación y especificidad del sustrato. Las PI3Ks Clase I, las cuales incluyen PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, y PI3Kδ son una familia de cinasas de proteína y lípidos de especificidad dual que catalizan la fosforilación de fosfatidilinosito-4,5-bisfosfato (PIP_2) dando origen a fosfatidilinosito-3,4,5-trisfosfato (PIP_3). El PIP_3 funciona como un segundo mensajero que controla un número de procesos celulares, que incluyen crecimiento, supervivencia, adhesión y migración. Todas las cuatro isoformas PI3K clase I existen como heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora herméticamente asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. Las PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ se asocian con una subunidad reguladora conocida como p85 y son activados por factores de crecimiento y citocinas a través de un mecanismo dependiente de la tirosina cinasa (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) mientras la PI3Kγ se asocia con dos subunidades reguladoras (p101 y p84) y su activación es accionada por la activación de receptores acoplados a la proteína G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα y PI3Kβ son expresados de manera ubicua. Por

el contrario, PI3Kγ y PI3Kδ son predominantemente expresados en leucocitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

La expresión de PI3Kγ está restringida principalmente al sistema hematopoyético, aunque también puede ser detectado a nivel inferior en el endotelio, corazón y cerebro. La inactivación de PI3Kγ o inactivación de muerte de cinasa en ratones son normales y fértiles y no presentan ningún fenotipo adverso evidente. El análisis al nivel celular indica que la PI3Kγ es requerida para producción de PtdINs (3,4,5)P3 inducida por el ligando GPCR, quimiotaxis y estallido respiratorio en neutrófilos. Los macrófagos nulos de PI3Kγ y células dendríticas presentan migración reducida hacia varios quimioatacantes. Células deficientes en T en PI3Kγ muestran producción alterada de citocina en respuesta a anti-CD3 o estimulación Con A. La corriente de trabajo de PI3Kγ del receptor A3A de adenosina es crítica para la desgranulación sostenida de células mástil inducidas por reticulación de FCεRI con IgE. La PI3Kγ también es esencial para la supervivencia de eosinófilos (Ruckle et al., *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, *5*, 903-918).

Dado su único patrón de expresión y funciones celulares, la función potencial de PI3Kγ en varios modelos de enfermedad autoinmune e inflamatoria ha sido investigada con herramientas farmacológicas. En modelos de asma y alergia, ratones PI3Kγ$^{-/-}$ o ratones tratados con el inhibidor de PI3Kγ muestran una capacidad defectiva para montar la hipersensibilidad de contacto y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. En estos modelos, la PI3Kγ se mostró por ser importante para reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos a las vías respiratorias y desgranulación de células mástil (véase *por ejemplo,* Laffargue et al., *Immunity*, 2002, *16*, 441-451; Prete et al., *The EMBO Journal,* 2004, *23*, 3505-3515; Pinho et al., *L. Leukocyte Biology*, 2005, *77*, 800-810; Thomas et al., *Eur. J. Immunol*. 2005, *35*, 1283-1291; Doukas et al., *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2009, *328*, 758-765).

En dos diferentes modelos de pancreatitis aguda, la adición genética de PI3Kγ reduce significantemente la extensión de lesión/necrosis de células acinares e infiltración del

neutrófilo sin algún impacto en la función secretora de acinos pancreáticos aislados (Lupia et al., *Am. J. Pathology*, 2004, *165*, 2003-2011). Ratones PI3Kγ$^{-/-}$ fueron ampliamente protegidos en cuatro diferentes modelos de artritis reumatoide (transferencia de suero CIA, α-CII-IA, K/BxN y TNF transgénico) y la inhibición de PI3Kγ suprime el progreso de la inflamación de la articulación y daño en los modelos CIA y 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., *FASB J.*, 2009, 4288-4298). En el modelo de ratón MRL-*lpr* de lupus eritematoso sistémico humano, la inhibición de PI3Kγ reduce la glomerulonefritis y vida útil prolongada (Barber et al., *Nat. Medicine*, 2005, *9*, 933-935).

Existe evidencia que sugiere que la inflamación crónica debido a infiltración por células derivadas de mieloide es un componente clave en el progreso de enfermedades de neurodegeneración, tales como enfermedad de Alzheimer (AD) (Giri et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury et al., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). En línea con esta sugerencia, la inhibición de PI3Kγ se mostró por atenuar la acumulación inducida por Aβ(1-40)- de astrocitos activados y microglia en el hipocampo y previene las deficiencias cognitivas inducidas por el péptido y disfunción sináptica en un modelo de ratón de AD (Passos et al., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). La deficiencia o inhibición de PI3Kγ también se mostró por retardar el comienzo y aliviar los síntomas en la encefalomielitis autoinmune en ratones, un modelo de ratón de esclerosis múltiple humana, la cual es otra forma de enfermedad de neurodegeneración (véase *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).

La inflamación crónica ha sido formalmente reconocida como una de las características para muchos diferentes tipos de cáncer. Por consiguiente, los fármacos anti-inflamatorios selectivos representan una clase novedosa de terapias anti-cancerígenas (Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2011, *144*, 646-674). Puesto que la PI3Kγ se reportó por mediar varios procesos inflamatorios, su función como un objetivo de

oncología inmune también ha sido investigada. Un estudio reciente reportó que la deficiencia de PI3Kγ suprime el crecimiento del tumor en modelos singeneicos de cáncer pulmonar, cáncer pancreático y melanoma (LLC, PAN02 y B16). La deficiencia o inhibición de PI3Kγ también inhibe el crecimiento del tumor en un modelo de cáncer de mama espontáneo (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727). Un estudio adicional reportó que la deficiencia de PI3Kγ podría aliviar la inflamación y crecimiento del tumor en ratones que tienen cáncer de colon asociado con colitis, (Gonzalez-Garcia et al., *Gastroenterology*, 2010, *138*, 1373-1384). El análisis mecanístico detallado indica que la infiltración del tumor por células mieloides $CD11b^+$ puede causar inflamación protumorigénica en sitios del tumor y la PI3Kγ en células mieloides es crítica en la mediación de la señalización de varios quimioatacantes en llevar las células al tumor (Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, *19*, 715-727). Otros estudios sugieren que la PI3Kγ también es requerida para diferenciación de células mieloides naïve o sin tratamiento previo en macrófagos M2 en sitios del tumor. Los macrófagos M2 promueven el crecimiento del tumor y progreso por secreción de factores inmunosupresores tales como arginasa 1, la cual agota el microambiente del tumor de arginina, de este modo promoviendo la muerte de células T e inhibición de células NK (Schmidt et al., *Cancer Res.* 2012*, 72 (Suppl 1: Abstract*, *411*; Kaneda et al., *Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstact 3650)*).

Además de su función potencial en promover el microambiente protumorigénico, la PI3Kγ puede desempeñar una función directa en células cancerosas. La PI3Kγ es reportada por ser requerida para señalización a partir del oncogén *vGPCR* codificado por el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi y el crecimiento del tumor en un modelo de ratón de sarcoma (Martin et al., *Cancer Cell*, 2011, *19,* 805-813). La PI3Kγ también se sugirió por ser requerida para el crecimiento de T-ALL (Subramanjam et al., *Cancer Cell,* 2012, *21*, 459-472), células PDAC y HCC (Falasca and Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, *5*, 1-10). Sin embargo, en una encuesta de mutaciones conductoras en cáncer pancreático, el gen PI3Kγ se encontró por contener un segundo registro más alto predicho de mutaciones conducidas (R839C) entre la serie de genes no previamente identificados como conductores en cáncer pancreático (Carter et al.,

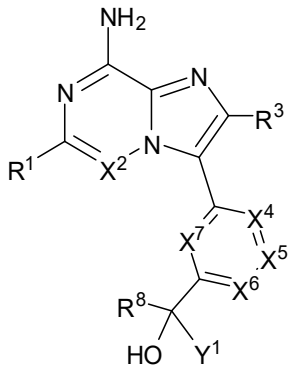
Cancer Biol. Ther. 2010, *10*, 582-587).

Finalmente, la deficiencia de PI3Kγ también ha sido reportada por ofrecer protección a animales experimentales en diferentes modelos de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la carencia de PI3Kγ podría reducir la contracción del músculo liso evocada por angiotensina y, por lo tanto, proteger a ratones de la hipertensión inducida por angiotensina (Vecchione et al., *J. Exp. Med*. 2005, 201, 1217-1228). En modelos de infarto miocardial animal riguroso, la inhibición de PI3Kγ proporciona potente cardioprotección, reduciendo el desarrollo del infarto y preservando la función miocardial (Doukas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871).

Por estas razones, existe una necesidad para desarrollar nuevos inhibidores de PI3Kγ que pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, y enfermedades inflamatorias y cardiacas. Esta solicitud se dirige a esta necesidad y otras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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



(I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde los miembros constituyentes se definen en la presente.

La presente invención proporciona además, composiciones farmacéuticas que

comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además, métodos para inhibir una actividad de cinasa PI3Kγ que comprende poner en contacto la cinasa con un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además, métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión anormal de cinasa PI3Kγ o actividad en un paciente administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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 DSC para la Forma cristalina I del Ejemplo P1.

La Figura 3 muestra los resultados de un experimento TGA para la Forma cristalina I 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 DSC para la Forma cristalina II del Ejemplo P2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

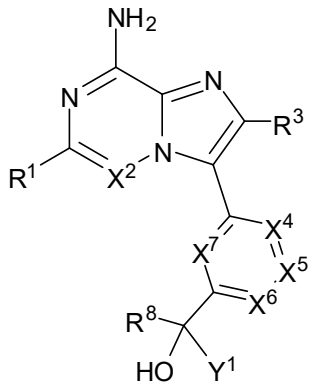
La Figura 16A muestra la unidad cristalina asimétrica de la sal de ácido bromhídrico, forma de solvente de metanol del Ejemplo P7, con elipsoides térmicos extraídos al nivel de probabilidad del 30%.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Compuestos

La presente solicitud proporciona, *entre otros*, compuestos de Fórmula (I):



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; 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 son todos N;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^1 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

o cualquiera dos sustituyentes R^4, R^5, R^6 y R^7, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

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

cada Y^2 se selecciona independientemente a partir 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_{3-10}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilamino sulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino carbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$,

$NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo

de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^c es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-

alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^e es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^gR^g$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^f es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilamino sulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino carbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

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

cada R^q se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, CN, NO_2, 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, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, y $S(O)_2NR^mR^m$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10

elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^m es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^oR^o$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^n es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente a partir 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 elementos,

heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^o es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$,

$NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, CD_3, halo, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

o cualquiera dos R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituyentes, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

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

cada Y^2 se selecciona independientemente a partir 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_{3-10}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino,

alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

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

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^e es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^gR^g$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^f es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilamino sulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo

de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, CN, NO_2, 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, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, y $S(O)_2NR^mR^m$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-

alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^m es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^oR^o$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^n es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^o es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, CD_3, halo, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

o cualquiera dos R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituyentes, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

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

cada Y^2 se selecciona independientemente a partir 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_{3-10}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6}

de 4-10 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^e es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^gR^g$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^f es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y

heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

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

cada R^q se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, CN, NO_2, 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, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$,

$NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, y $S(O)_2NR^mR^m$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^m es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^oR^o$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^n es cada uno

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^o es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10

elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5, $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7

son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, NO_2, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;
o cualquiera dos R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituyentes, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

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

cada Y^2 se selecciona independientemente a partir 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_{3-10}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilamino sulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino carbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4

sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10},

heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^e es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^gR^g$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^f es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10

elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, CN, NO_2, 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, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5, $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$, y $S(O)_2NR^mR^m$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y

heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^m es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^oR^o$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^n es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^o es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^8 son cada

uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

o cualquiera dos R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituyentes, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

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

cada Y^2 se selecciona independientemente a partir 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_{3-10}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo

de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10

elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

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

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y

heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^e es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-74}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, y $S(O)_2NR^gR^g$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^f es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6},

heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

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

cada R^q se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6}

de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, CN, NO_2, 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, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, y $S(O)_2NR^mR^m$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^m es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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

$S(O)_2NR^oR^o$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^n es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^o es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

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

R^1 se selecciona independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y

heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^8 son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

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

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y

heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

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

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos-;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino; y

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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, $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

o cualquiera dos R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituyentes, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y^1 y R^8, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo

cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

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

cada Y^2 se selecciona independientemente a partir 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_{3-10}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10

elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6},

$_{6}$, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^c es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^e es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, y $S(O)_2NR^gR^g$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^f es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^g se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^g es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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,

alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino;

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

cada R^q se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, CN, NO_2, 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, $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, y $S(O)_2NR^mR^m$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^m se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^m es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente;

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 $S(O)_2NR^oR^o$, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^n es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente; y

cada R^o se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-

alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^o es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 son todos N;

Y^1 es un haloalquilo C_{1-6}, en donde cada halógeno se selecciona a partir de F o Cl;
R^1 se selecciona independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^1

son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, OH, NO_2, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquilo C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y

heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^8 son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

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

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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 $S(O)_2NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de

5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^b es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

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

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquilalquilo C_{1-4} de 4-10 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^e se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos-;

cada R^h se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquiloC_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6}, y di(alquiloC_{1-6})aminocarbonilamino; y

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-}

$_{6}$, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos.

En algunas modalidades, X^2 es N.

En algunas modalidades, X^2 es CR^2.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona a partir de H, D, y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, X^2 es N o CH.

En algunas modalidades, R^3 es H o D.

En algunas modalidades, R^3 es H.

En algunas modalidades, X^4 es CR^4.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona a partir de H, D, halo y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona a partir de H, D, fluoro, metilo, y CD_3.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona a partir de H, fluoro, metilo, y CD_3.

En algunas modalidades, R^4 se selecciona a partir de H, fluoro, y metilo.

En algunas modalidades, X^4 es N.

En algunas modalidades, X^5 es CR^5.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona a partir de H, D, y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^5 es H.

En algunas modalidades, X^5 es N.

En algunas modalidades, X^5 es N o CH.

En algunas modalidades, X^6 es CR^6.

En algunas modalidades, R^6 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^6 se selecciona a partir de H, D, y halo.

En algunas modalidades, R^6 se selecciona a partir de H y halo.

En algunas modalidades, R^6 se selecciona a partir de H y fluoro.

En algunas modalidades, X^6 es N.

En algunas modalidades, X^7 es CR^7.

En algunas modalidades, R^7 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^7 se selecciona a partir de H, D, y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^7 es H.

En algunas modalidades, X^7 es N.

En algunas modalidades, X^7 es N o CH.

En algunas modalidades, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo 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 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^4, R^5, R^6, y R^7 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^2, R^3, R^5, y R^7 son cada uno H.

En algunas modalidades, R^3, R^5, y R^7 son cada uno H.

En algunas modalidades, cualquiera dos R^4, R^5, y R^6 sustituyentes, junto con los átomos del anillo al cual están unidos forman un grupo arilo de 4, 5, 6 o 7-elementos, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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 C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, OR^a, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo de 3-6 elementos, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 5-6 elementos, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo de 3-6 elementos, heteroarilo de 5-6 elementos, y heterocicloalquilo de 5-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 elementos, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, y heteroarilo de 5-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir 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 son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir 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, en donde el fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir 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 son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilo, en donde tal isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, y tetrahidro-2H-piran-4-ilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de metilo, trifluorometilo, y ciclopropilo, y en donde tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir 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 son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo y tal alquilo C_{1-6} es

opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir 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, en donde el fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo y tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir 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, en donde el fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilo, en donde tal isoxazol-5-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, y tetrahidro-2H-piran-4-ilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de metilo, trifluorometilo, y ciclopropilo, y en donde tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenilo, ciclopropilo, 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, 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, 1,2,4-triazol-1-ilo, y piperidin-1-ilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo y tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 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 son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; y cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo y tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-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-(metil-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-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.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-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-(metil-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-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-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-ilo.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2$-(3-metilisoxazol-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-(metil-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-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, y 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, y $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

En algunas modalidades, R^1 es CF_3.

En algunas modalidades, R^1 es $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$.

En algunas modalidades, Y^1 es haloalquilo C_{1-6}, en donde cada halógeno es F, en donde el haloalquilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes Y^2 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Y^1 se selecciona a partir 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 $CCl(Y^2)_2$.

En algunas modalidades, Y^1 se selecciona a partir de CF_3, CF_2H, CF_2Y^2, CFH_2, $CFHY^2$, y $CF(Y^2)_2$.

En algunas modalidades, Y^1 es haloalquilo C_{1-6}, en donde cada halógeno es F.

En algunas modalidades, Y^1 es haloalquilo C_{1-6}, en donde cada halógeno es Cl.

En algunas modalidades, Y^1 se selecciona a partir de CH_2F, CHF_2, CF_3, y CF_2CF_3.

En algunas modalidades, Y^1 es CF_3.

En algunas modalidades, Y^1 es CH_2F.

En algunas modalidades, Y^1 es CHF_2.

En algunas modalidades, Y^1 es CF_2CF_3.

En algunas modalidades, Y^2 se selecciona a partir de D, halo, alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, Y^2 se selecciona a partir de halo y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, al menos uno de R^1 y Y^1 es CF_3.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, y $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, y Y^1 se selecciona a partir de CH_2F, CHF_2, CF_3, y CF_2CF_3.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona a partir de H, metilo, y CF_3, y Y^1 se selecciona a partir de CH_2F, CHF_2, CF_3, y CF_2CF_3.

En algunas modalidades, R^1 es CF_3 y Y^1 se selecciona a partir de CH_2F, CHF_2, CF_3, y CF_2CF_3.

En algunas modalidades, R^1 es $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ y Y^1 se selecciona a partir de CH_2F, CHF_2, CF_3, y CF_2CF_3.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, y $C(O)NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquiloC_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo

C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, y $C(O)NH_2$, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, y heterocicloalquilo de 4-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, y heterocicloalquilo de 4-6 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, y heterocicloalquilo de 4-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, y $C(O)NH_2$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroarilo de 5-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroarilo de 5-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, y aminocarbonilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-

aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, y aminocarbonilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, y amino carbonilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, y aminocarbonilo.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

En algunas modalidades, Y^1 y R^8, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Y^1 y R^8, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de Cl y F.

En algunas modalidades, Y^1 y R^8, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6, o 7-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de Cl y F.

En algunas modalidades, Y^1 y R^8, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo 2-fluorociclopentilo.

En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, fenilalquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, heteroarilalquilo C_{1-3} de 5-6 elementos, heterocicloalquilalquilo C_{1-3} de 4-6 elementos, 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 C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, fenilalquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, heteroarilalquilo C_{1-3} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-3} de 4-6 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, OR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, y NR^kR^k, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, y heterocicloalquilo de 4-6 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^q seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, o 2 sustituyentes R^q seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6}, OR^k, y NR^kR^k.

En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona independientemente a partir de metilo, OH, N-metilamino, y N-(tetrahidropiran-4-il)amino.

En algunas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^a

es cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo.

En algunas modalidades, cada R^a es H.

En algunas modalidades, cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, y NR^cR^c, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, y heterocicloalquilo de 4-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, cada R^b se selecciona independientemente a partir de fluoro,

metilo, CD_3, hidroximetilo, metoxi, $C(O)NH_2$, ciclopropilo, y 3-metilisoxazol-5-ilo.

En algunas modalidades:

cada R^c se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos de R^c es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente; y

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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 algunas modalidades, cada R^c se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente; y cada R^d se selecciona independientemente a partir 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.

En algunas modalidades, cada grupo R^c se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6}; y cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, alquilo C_{1-6} y OH.

En algunas modalidades, dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5- o 6-elementos opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al cual

están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5- o 6-elementos opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5- o 6-elementos opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente a partir de D y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, dos sustituyentes R^c, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5- o 6-elementos opcionalmente sustituido con metilo.

En algunas modalidades:

cada R^k se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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}, alquilsulfinilo 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,

alquilaminsulfonilo 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente; y

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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 algunas modalidades:

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente; y

cada R^q es seleccionado 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}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, y di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo.

En algunas modalidades, cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-6} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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 $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos

son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^a, y SR^a, en donde el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6} de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6, o 7-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R^9 seleccionados independientemente;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;
cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o

2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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^e se selecciona independientemente a partir de H, D, 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, aril-alquilo C_{1-6} de 6-10 elementos, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-10 elementos;

cada R^k se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos;

cada R^q se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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 algunas modalidades:

X^2 es N o CR^2;

X^4 es CR^4;

X^5 es CR^5 o N;

X^6 es N o CR^6;

X^7 es CR^7;

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

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroarilo de C_{5-10} elementos, heteroaril-alquilo C_{1-6} de C_{5-10} elementos, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroarilo de C_{5-10} elementos, heteroarilo de C_{5-10} elementos-alquilo C_{1-6} de R^1 son 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 son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

o Y^1 y R^8 forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente; y

R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de C_{5-10} elementos, heteroaril-alquilo C_{1-6} de C_{5-10} elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de C_{5-10} elementos, heteroaril alquilo C_{1-6} de C_{5-10} elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

X^2 es N o CR^2;

X^4 es CR^4;

X^5 es CH o N;

X^6 es N o CR^6;

X^7 es CH;

Y^1 es CF_3, CF_2H, CFH_2, CF_2CF_3, $CFHY^2$ o $CF(Y^2)_2$;

Y^2 es D o alquilo C_{1-6};

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroarilo de 5-

10 elementos, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heteroarilo de 5-10 elementos, heteroaril alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o Y^1 y R^8 forman un grupo heterocicloalquil cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7-elementos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^4 es H o halo;

R^6 es H o halo; y

R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-10 elementos de R^8 son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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, 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;

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;

R^1 se selecciona a partir de H, D, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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 C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

Y^1 es haloalquilo C_{1-6}, en donde cada halo se selecciona independientemente a partir de Cl y F;

R^8 se selecciona a partir 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 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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

elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6, o 7-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de Cl y F;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, fenilalquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, heteroarilalquilo C_{1-3} de 5-6 elementos, heterocicloalquilalquilo C_{1-3} de 4-6 elementos, 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 C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 4-6 elementos, fenilalquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, heteroarilalquilo C_{1-3} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-3} de 4-6 elementos de R^9 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, D, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-}

$_{6}$, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^d es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^f se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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,

alquilaminsulfonilo 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 a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^q se selecciona independientemente a partir 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^q es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^n seleccionados independientemente; y

cada R^n se selecciona independientemente a partir 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}, alquilsulfinilo 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, alquilaminsulfonilo 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 algunas modalidades:

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;

R^1 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 elementos, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, y heteroarilo de 5-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5 o 6-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 F;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente a partir 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;

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente; y

cada R^q es seleccionado 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}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino

C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, y di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo.

En algunas modalidades:

X^2 es N o CR^2;

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;

R^1 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo; en donde tal alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroarilo de 5-6 elementos son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, o 6-elementos el cual es opcionalmente sustituido por un F;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6}, OR^k, y NR^kR^k;

cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo y tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, OR^c, y $C(O)NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada grupo R^c se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6};

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, alquilo C_{1-6} y OH; y

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-6} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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, F, o metilo;

R^5 es H;

R^6 es H o F;

R^7 es H;

Y^1 es CF_3, CHF_2, CH_2F, o CF_2CF_3;

R^1 se selecciona a partir 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, en donde el fenilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, y 1,2,4-triazolilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-

{tetrahidro-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 cual están unidos, forman un anillo fluorociclopentilo;

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

cada R^b se selecciona independientemente a partir de fluoro, metilo, CD_3, hidroximetilo, metoxi, $C(O)NH_2$, y ciclopropilo.

En algunas modalidades:

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, F, o metilo;

R^5 es H;

R^6 es H o F;

R^7 es H;

Y^1 es CF_3, CHF_2, CH_2F, o CF_2CF_3;

R^1 se selecciona a partir de H, metilo, CF_3, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 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 son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

R^8 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-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 cual están unidos, forman un 2-anillo fluorociclopentilo;

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

cada R^b se selecciona independientemente a partir de fluoro, metilo, CD_3, hidroximetilo, metoxi, $C(O)NH_2$, y ciclopropilo.

En algunas modalidades:

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};

R^5 es H;

R^6 es H o halo;

R^7 es H;

R^1 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo de 3-6 elementos, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 5-6 elementos, $C(O)NR^aR^a$, y $C(O)OR^a$, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo de 3-6 elementos, heteroarilo de 5-6 elementos, heterocicloalquilo de 5-6 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5 o 6-elementos el cual es opcionalmente sustituido por 1 o 2 F;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^q seleccionados independientemente;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenil-alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}, heteroaril-alquilo C_{1-6} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4-7 elementos de R^a es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, heterocicloalquilo de 4-10 elementos, 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}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo de 6-10 elementos, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 elementos, y heterocicloalquilo de 4-10 elementos son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente a partir 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 es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente a partir 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;

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},

fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos, 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 elementos, heterociloalquilo de 4-7 elementos, fenil-alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, heteroarilalquilo C_{1-4} de 5-6 elementos, y heterocicloalqui-alquilo C_{1-4} de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes Rq seleccionados independientemente; y

cada R^q es seleccionado 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}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminsulfonilo C_{1-6}, y di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo.

En algunas modalidades:

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};

R^5 es H;

R^6 es H o halo;

R^7 es H;

R^1 se selecciona a partir 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 tal alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

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

R^8 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y heteroarilo de 5-6 elementos son 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 cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 4, 5, o 6-elementos el cual es opcionalmente sustituido por un F;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6}, OR^k, y NR^kR^k;

cada R^a se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-6}, e isoxazol-5-ilmetilo; en donde tal isoxazol-5-ilmetilo es sustituido por metilo y tal alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido por OH;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo

C_{3-6}, OR^c, y $C(O)NR^cR^c$, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

cada grupo R^c se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6};

cada R^d se selecciona independientemente a partir de D, alquilo C_{1-6} y OH; y

cada R^k se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 elementos, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 elementos de R^k es cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-6} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

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 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;

R^7 es H;

Y^1 es CF_3, CHF_2, CH_2F, o CF_2CF_3;

R^1 se selecciona a partir 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 el fenilo, ciclopropilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, isoxazolilo, 1,2,4-triazolilo, y piperidinilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

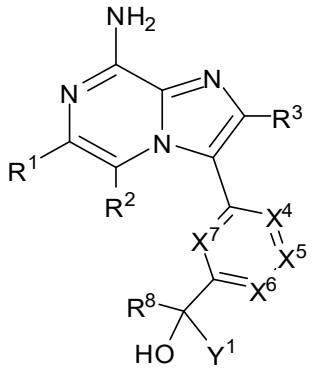
R^8 se selecciona a partir de H, metilo, hidroximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etilo, ciclopropilo, y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo;

o Y^1 y R^8, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo fluorociclopentilo;

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

cada R^b se selecciona independientemente a partir de fluoro, metilo, CD_3, hidroximetilo, metoxi, $C(O)NH_2$, y ciclopropilo.

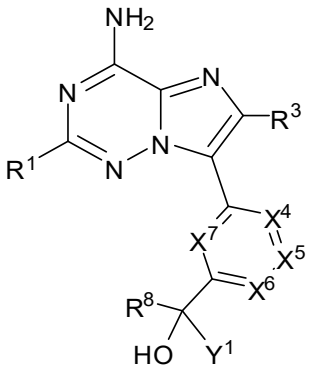
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (II):



(II)

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

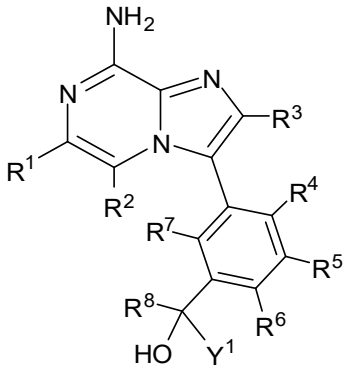
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (III):



(III)

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

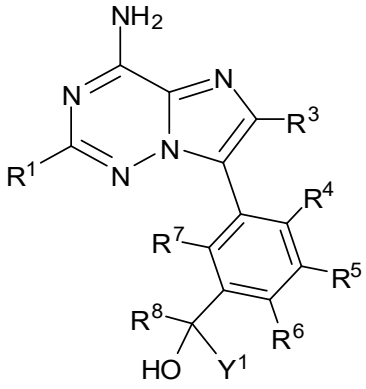
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

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

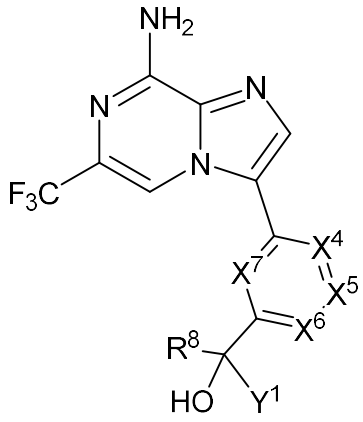
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (V):



(V)

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

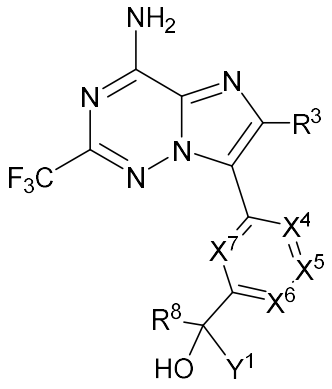
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VI):



(VI)

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

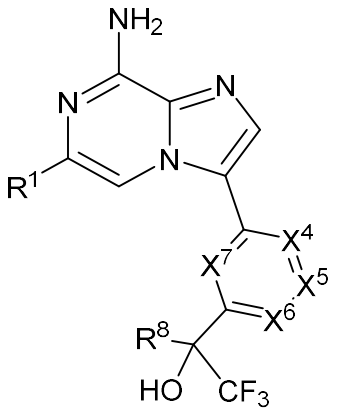
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VII):



(VII)

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

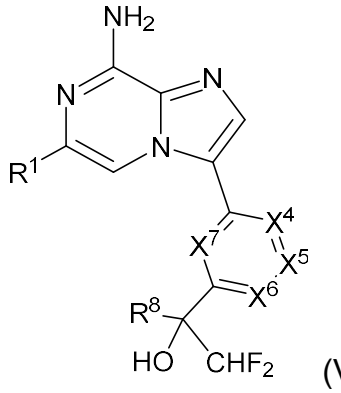
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VIII):



(VIII)

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

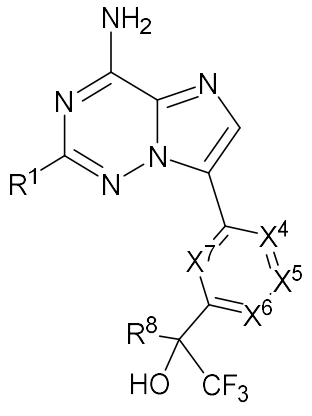
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

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

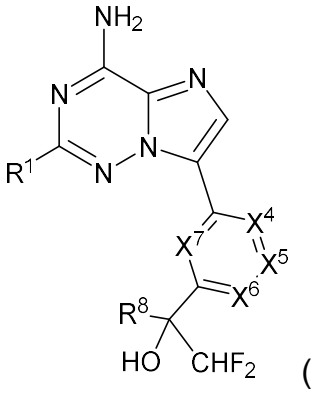
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IX):



(IX)

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

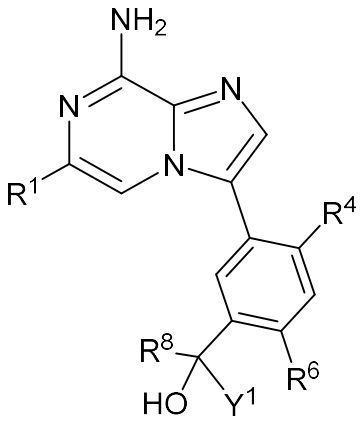
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IXa):



(IXa)

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

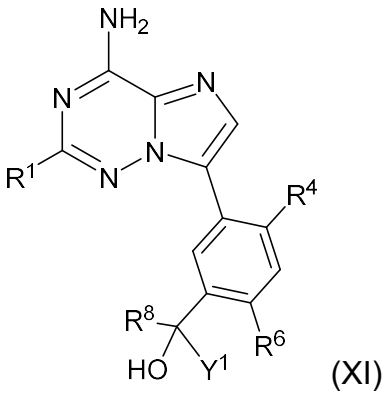
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (X):



(X)

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

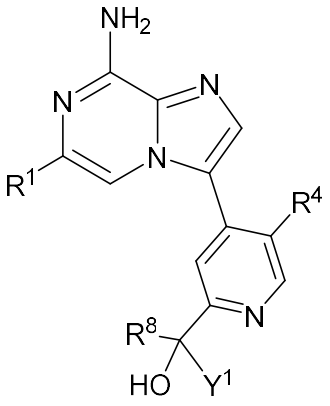
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (XI):



(XI)

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

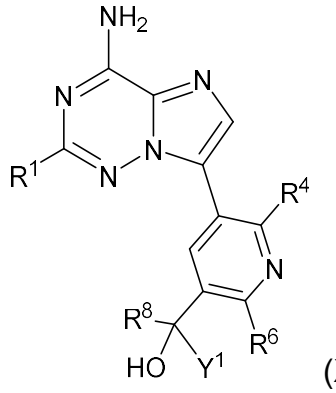
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (XII):



(XII)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde las variables R^1, R^4, R^8, y Y^1 se definen de conformidad con las definiciones proporcionadas en la presente para compuestos de Fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (XIII):



(XIII)

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

Se aprecia además que ciertas características de la invención, las cuales son por claridad, descritas en el contexto de modalidades separadas, también pueden ser proporcionadas en combinación con una modalidad única. Contrariamente, varias

características de la invención las cuales son, por brevedad, descritas en el contexto de una modalidad única, pueden también ser proporcionadas separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

En varios lugares en la presente especificación, se describen sustituyentes enlazantes divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente enlazante divalente incluya tanto las formas delanteras y posteriores del sustituyente enlazante. Por ejemplo, -NR(CR'R'')$_n$- incluye tanto -NR(CR'R'')$_n$- como -(CR'R'')$_n$NR-. Donde la estructura claramente requiere un grupo enlazante, las variables Markush listadas para tal grupo son entendidas por ser grupos enlazantes.

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

Como se usa en la presente, la frase "cada variable" se selecciona independientemente a partir de" significa sustancialmente el mismo en donde "en cada caso la "variable" se selecciona a partir de".

Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa sustituido o no sustituido. Los sustituyentes son seleccionados independientemente, y la sustitución puede ser en cualquier posición químicamente accesible. Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno es removido y reemplazado por un sustituyente. Un sustituyente divalente único, *por ejemplo,* oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. Se entiende que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

A través de las definiciones, el término "C_{n-m}" indica un intervalo el cual incluye los puntos finales, en donde n y m son números entero e indica el número de carbonos.

Ejemplos incluyen C_{1-4}, C_{1-6}, y similares.

Como se usa en la presente, el término “alquilo C_{n-m}”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena recta o ramificada, que tiene n a m carbonos. Ejemplos de porciones 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 modalidades, el grupo alquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, desde 1 hasta 4 átomos de carbono, desde 1 hasta 3 átomos de carbono, o 1 hasta 2 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, “alquenilo C_{n-m}” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene n a m carbonos. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo, y similares. En algunas modalidades, la porción alquenilo contiene 2 hasta 6, 2 hasta 4, o 2 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, “alquinilo C_{n-m}” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triple carbono-carbono y que tiene n hasta m carbonos. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, y similares. En algunas modalidades, la porción alquinilo contiene 2 hasta 6, 2 hasta 4, o 2 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alcoxi C_{n-m}”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m carbonos. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (por ejemplo, *n*-butoxi y *terc*-butoxi), y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “amino” se refiere a un grupo de fórmula $–NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “arilo,” empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, el cual puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados). El término “arilo C_{n-m}” se refiere a un grupo arilo que tiene desde n hasta m átomos de carbono en el anillo. Grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas modalidades, el grupo arilo tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo o naftilo. En algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo.

Como se usa en la presente, “halo” se refiere a F, Cl, Br, o I. En algunas modalidades, un halo es F, Cl, o Br. En algunas modalidades, un halo es F o Cl. En algunas modalidades, un halo es Cl.

Como se usa en la presente, “haloalcoxi C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula –O-haloalquilo que tiene n hasta m átomos de carbono. Grupos haloalcoxi ejemplares incluyen OCF_3 y $OCHF_2$. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi es fluorado solamente. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “haloalquilo C_{n-m}”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene desde un átomo de halógeno hasta 2s+1 átomos de halógeno los cuales pueden ser los mismos o diferentes, donde “s” el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es fluorado solamente. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono. Grupos haloalquilo ejemplares incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares.

Como se usa en la presente, el término “alquilamino C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos

de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilamino C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilsulfonilamino C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -$NHS(O)_2$-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula -$S(O)_2NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “alquilaminosulfonilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -$S(O)_2$NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula -$S(O)_2N(alquilo)_2$, en donde cada grupo alquilo tiene

independientemente n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “alquilaminosulfonilamino C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH$(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2N(\text{alquilo})_2$, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “aminocarbonilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “alquilaminocarbonilamino C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH$(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)N(\text{alquilo})_2$, en donde cada grupo alquilo tiene independientemente n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene, independientemente, 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbamilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “tio” se refiere a un grupo de fórmula -SH.

Como se usa en la presente, el término “alquiltio C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilsulfinilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -S(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquilsulfonilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula -$S(O)_2$-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula –$C(O)NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “carbonil”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(O)-.

Como se usa en la presente, el término “ciano-alquilo C_{1-3}” se refiere a un grupo de fórmula -(alquileno C_{1-6})-CN.

Como se usa en la presente, el término “HO-alquilo C_{1-6}” se refiere a un grupo de

fórmula -(alquileno C_{1-6})-OH.

Como se usa en la presente, el término “HO-alquilo C_{1-3}” se refiere a un grupo de fórmula -(alquileno C_{1-3})-OH. Como se usa en la presente, el término “alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}” se refiere a un grupo de fórmula -(alquileno C_{1-6})-O(alquilo C_{1-6}).

Como se usa en la presente, el término “alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}” se refiere a un grupo de fórmula -(alquileno C_{1-3})-O(alquilo C_{1-3}). Como se usa en la presente, el término “carboxi” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)OH.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m}-)amino” se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)$_2$, en donde los dos grupos alquilo cada uno tiene, independientemente, n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m}-)carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula –C(O)N(alquilo)$_2$, en donde los dos grupos alquilo cada uno tiene, independientemente, n hasta m átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 hasta 6, 1 hasta 4, o 1 hasta 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, “cicloalquilo” se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo y/o alquenilo ciclizados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados), espirociclos, y anillos puenteados (*por ejemplo,* un grupo bicicloalquilo puenteado). Los átomos de carbono que forman anillo de un grupo cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por oxo o sulfuro (por ejemplo, C(O) o C(S)). También incluidas en la definición de cicloalquilo están porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (*es decir,* que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano, y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede ser

unido a través de cualquier átomo que forma el anillo que incluye un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. Grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos que forman anillo (C_{3-10}). En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico o biclíclico C_{3-10}. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico o bicíclico C_{3-10} el cual es opcionalmente sustituido por CH_2F, CHF_2, CF_3, y CF_2CF_3. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico C_{3-7}. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo punteado o espirociclo C_{4-10}. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, cuban, 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 modalidades, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Como se usa en la presente, “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene al menos un miembro en el anillo de heteroátomo seleccionado a partir de N, O, S o B, en donde cualquier anillo que forma N es opcionalmente un grupo de N-óxido. En algunas modalidades, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 miembros en el anillo de heteroátomo seleccionado independientemente a partir de N, O, S y B. En algunas modalidades, cualquier anillo que forma N en una porción heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 elementos que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros en el anillo de heteroátomo seleccionados independientemente a partir de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico 5-6 que tiene 1 o 2 miembros en el anillo de heteroátomo seleccionados independientemente a partir de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un anillo heteroarilo monocíclico 5-6 que tiene 1 o 2 miembros en el anillo de heteroátomo seleccionado independientemente a partir de N, O u S. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 1 hasta 4 heteroátomos que forman el anillo, 1 hasta 3 heteroátomos que forman el anillo, 1 hasta 2 heteroátomos que forman el anillo o 1 heteroátomo que forma el anillo. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro en el anillo de

heteroátomo, los heteroátomos pueden ser los mismos o diferentes. Grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, bencisoxazol, imidazo[1, 2-b]tiazol, purina, triazina, tieno[3,2-*b*]piridina, imidazo[1,2-*a*]piridina, 1,5-naftiridina, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y similares.

Un anillo heteroarilo de 5 elementos es un es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos que forman en anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) átomos del anillo son seleccionados independientemente a partir de N, O, S y B. Heteroarilos de anillo de cinco elemento 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-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2-dihidro-1,2-azaborina.

Un anillo heteroarilo de seis elementos es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos que forman el anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) átomos del anillo son seleccionados independientemente a partir de N, O, S y B. Hetaroarilos de anillo de seis elementos ejemplares son are piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Como se usa en la presente, “heterocicloalquilo” se refiere a heterociclos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un anillo aromático (anillo saturado o parcialmente insaturado), en donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del heterocicloalquilo es reemplazado por un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, S y B, y en donde los átomos de carbono y heteroátomos que forman el anillo del grupo heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más oxo o sulfuros (por ejemplo, C(O), S(O), C(S), o $S(O)_2$, etc.). Grupo heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados). Incluidos en el heterocicloalquilo están grupos monocíclicos y policíclicos 3-10, 4-10, 3-7, 4-7, y heterocicloalquilo de 5-6 elementos. Grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos y anillos puenteaos (*por ejemplo,* un anillo

biheterocicloalquilo puenteado de 5-10 elementos que tiene uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente a partir de N, O, S y B). El grupo heterocicloalquilo puede ser unido a través de un átomo de carbono que forma el anillo o un heteroátomo que forma el anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 hasta 3 enlaces dobles. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 hasta 2 enlaces dobles.

También incluidas en la definición de heterocicloalquilo están porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (*es decir,* que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede ser unido a través de cualquier átomo que forma el anillo que incluye un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 hasta 10 átomos que forman anillo, 4 hasta 10 átomos que forman anillo, 3 hasta 7 átomos que forman anillo, o 5 hasta 6 átomos que forman anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 hasta 4 heteroátomos, 1 hasta 3 heteroátomos, 1 hasta 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 elementos que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O, S y B y que tienen uno o más miembros del anillo oxidados.

Grupos heterocicloalquilo ejemplares incluyen pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropirano, oxetanilo, azetidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, benzaazepeno, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, azabiciclo[3.1.0]hexanilo, diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, azabiciclo[3.1.1]heptanilo, diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, diazabiciclo[3.2.1]octanilo, oxabiciclo[2.2.2]octanilo, azabiciclo[2.2.2]octanilo, azaadamantanilo, diazaadamantanilo, oxa-adamantanilo,

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, oxa-azaespiro[4.4]nonanilo, azaespiro[4.5]decanilo, diazaespiro[4.5]decanilo, diazaespiro[4.4]nonanilo, oxa-diazaespiro[4.4]nonanilo y similares.

Como se usa en la presente, “cicloalquil C_{o-p}- alquilo C_{n-m} -” se refiere a un grupo de fórmula cicloalquil-alquileno, en donde el cicloalquilo tiene o hasta p átomos de carbono y el grupo enlazante alquileno tiene n hasta m átomos de carbono.

Como se usa en la presente “aril C_{o-p}-alquilo C_{n-m} -” se refiere a un grupo de fórmula aril-alquileno, en donde el arilo tiene o hasta p átomos de carbono y el grupo enlazante alquileno tiene n hasta m átomos de carbono.

Como se usa en la presente, “heteroaril-alquilo C_{n-m} -” se refiere a un grupo de fórmula heteroaril-alquileno, en donde el grupo enlazante alquileno tiene n hasta m átomos de carbono.

Como se usa en la presente “heterocicloalquil- alquilo C_{n-m}” se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquil-alquileno, en donde el grupo enlazante alquileno tiene n hasta m átomos de carbono.

En ciertos lugares, las definiciones o modalidades se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo azetidina, un anillo piridina, etc.). A menos que se indique de otro modo, estos anillos pueden ser unidos a cualquier miembro del anillo siempre que la valencia del átomo no se exceda. Por ejemplo, un anillo azetidina puede ser unido a cualquier posición del anillo, mientras un anillo piridin-3-ilo está unido a la posición-3.

Como se usa en la presente, el término “oxo” se refiere a un átomo de oxígeno (es decir, =O) como un sustituyente divalente, formando un grupo carbonilo, cuando se une a un carbono (por ejemplo, C=O u C(O)), o unido a un heteroátomo de nitrógeno

o azufre que forma un grupo nitroso, sulfinilo o sulfonilo.

Como se usa en la presente, el término “seleccionado independientemente a partir de” significa que cada aparición de una variable o sustituyente son seleccionados independientemente en cada caso a partir de la lista aplicable.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (*por ejemplo,* que tiene uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están propuestos a menos que se indique de otro modo. Los compuestos de la presente descripción que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden ser aislados en formas racémicas u ópticamente puras. Los métodos para cómo preparar formas ópticamente puras a partir de materiales de partida ópticamente inactivos se conocen en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos de tales isómeros están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente descripción se describen y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. En algunas modalidades, el compuesto tiene la configuración-*(R)*. En algunas modalidades, el compuesto tiene la configuración-*(S)*. Las fórmulas (*por ejemplo,* Fórmula (I), (II), etc.) proporcionada en la presente incluyen estereoisómeros de los compuestos.

Las Fórmulas (I)-(XIII) de la presente incluyen estereoisómeros de los compuestos. En algunas modalidades, el átomo de carbono al cual R^8 y Y^1 están unidos está en la configuración-*(R)*. En algunas modalidades, el átomo de carbono al cual R^8 y Y^1 están unidos está en la configuración *(S)*.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye recristalización fraccional usando un ácido de resolución quiral el cual es un

ácido orgánico que forma sal, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (*por ejemplo, formas S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo por resolución en una columna envasada con un agente de resolución ópticamente puro (*por ejemplo,* dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de solvente de elución adecuado puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos proporcionados en la presente también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del barrido de un enlace único con un enlace doble adyacente en conjunto con la integración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos los cuales son estados de protonación isomérica que tienen la misma forma empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona – enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactima, pares de enamina - imina, y formas anulares en 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 estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar en conjunto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden ser aislados.

En algunas modalidades, la preparación de compuestos puede involucrar la adición de ácidos o bases para afectar, por ejemplo, catálisis de una reacción deseada o formación de una forma de sal tal como sales de adición de ácido.

Ejemplos de ácido pueden ser ácidos orgánicos o inorgánicos 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 metansulfónico, ácido bencensulfónico, 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.

Bases ejemplares incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y bicarbonato de sodio. Algunas bases fuertes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidróxido, alcóxidos, amidas de metal, hidruros de metal, dialquilamidas de metal y arilaminas, en donde; los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio, de óxidos de metilo, etilo y t-butilo; amidas de metal incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; hidruros de metal incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y dialquilamidas de metal incluyen sales de litio, sodio, y potasio de amidas de metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *terc*-butilo, trimetilsililo y ciclohexilo sustituidas.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente, o sales de los mismos, son sustancialmente aislados. Por “sustancialmente aislado” significa que el compuesto es al menos parcialmente o sustancialmente separado a partir del ambiente en el cual se forma o detecta. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en la presente. 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 99% en peso de los compuestos proporcionados en la presente, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutina en la técnica.

El término “compuesto” como se usa en la presente significa incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos de la presente identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular están propuestos para incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique de otro modo.

La frase “farmacéuticamente aceptable” es empleada en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales empleados en la presente para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una relación de riesgo/beneficio razonable.

La presente solicitud también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. La presente descripción también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor es modificado convirtiendo una porción de ácido o base existente a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido orgánico o mineral de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o álcalis de residuos acídicos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción incluyen the sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden

ser sintetizadas a partir del compuesto precursor el cual contiene una porción básica o acídica por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas 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 solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, el medio no acuoso como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, o butanol) o acetonitrilo (ACN) son preferidos. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Síntesis

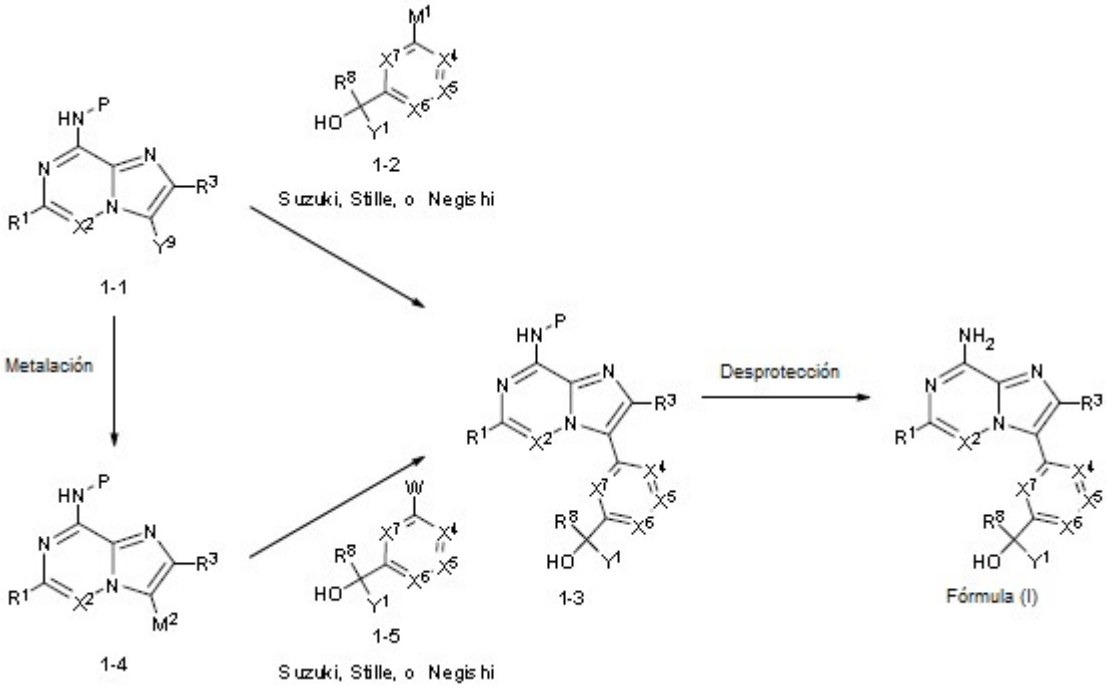
Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, los compuestos proporcionados en la presente, que incluyen sales y estereoisómeros de los mismos, pueden ser preparados usando técnicas de síntesis orgánica conocida y pueden ser sintetizados de conformidad con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados a partir de biciclos **1-1** opcionalmente protegidos (por ejemplo, P = acetilo o p-metoxibencilo) donde Y^9 es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (por ejemplo, OTf o OMs) como se muestra en el **Esquema de reacción I**. El biciclo **1-1** puede ser acoplado con **1-2**, donde M^1 es un ácido borónico, éster boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido, tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis (trifenilfosfino)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano y una base (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Still estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)) o condiciones Negishi estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **1-3**.

Después del acoplamiento, grupos protectores opcionalmente elegidos pueden ser removidos bajo condiciones adecuadas para su remoción que son también compatibles con la funcionalidad presente en **1-3** (por ejemplo, exposición a HCl acuoso o ácido trifluoroacético) para proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

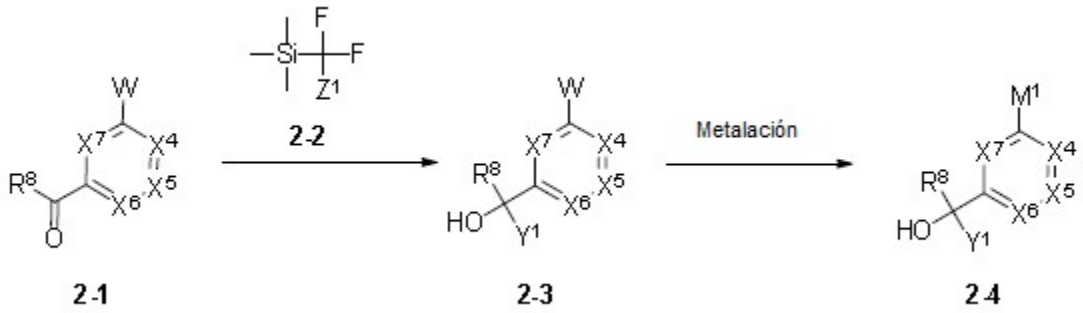
Alternativamente, el grupo Y^9 puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **1-4** (por ejemplo, M^2 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) y después acoplado a **1-5** donde W es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (por ejemplo, OTf o OMs) bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la 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 (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal 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 opcionalmente elegidos pueden ser removidos bajo condiciones adecuadas por su remoción que son también compatibles con la funcionalidad presente en **1-3** (por ejemplo, exposición a HCl acuoso o ácido trifluoroacético) para proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Esquema de reacción I.



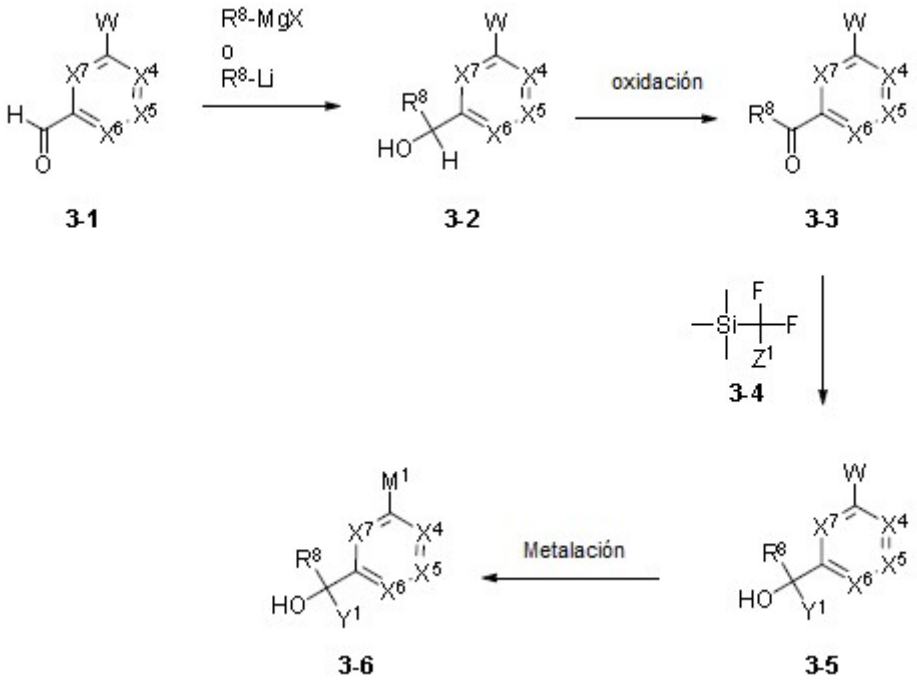
Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción II**. Por ejemplo, la cetona **2-1** puede ser convertida a alcohol terciario **2-3** (Y^1 = por ejemplo, CF_3, CF_2H) con silano **2-2** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **2-3** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **2-4** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **2-4** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

Esquema de reacción II.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción III**. Por ejemplo, el aldehído **3-1** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un reactivo Grignard o reactivo de alquil litio) para proporcionar el alcohol secundario **3-2**. El alcohol secundario **3-2** puede ser oxidado a la cetona **3-3**. La cetona **3-3** puede ser convertida a alcohol terciario **3-5** (Y^1 = por ejemplo, CF_3 o CF_2H) con silano **3-4** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El grupo halo Y^2 (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **3-5** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **3-6** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **3-6** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

Esquema de reacción III.

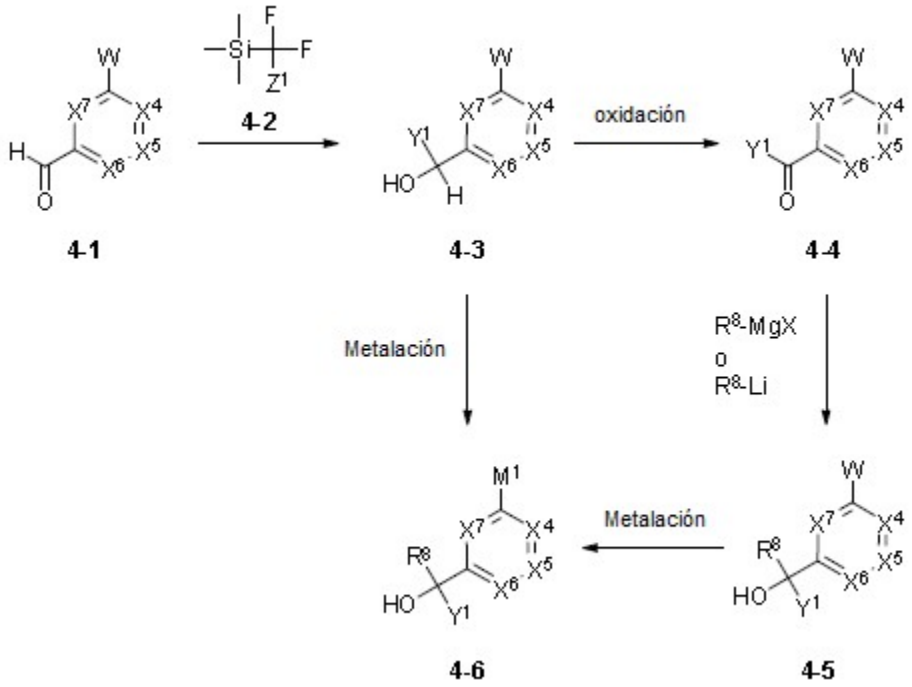


Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción IV**. Por ejemplo, el aldehído **4-1** puede ser convertido a alcohol secundario **4-3** (Y^1 = por ejemplo, CF_3 o CF_2H) con silano **4-2** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El alcohol secundario **4-3** puede ser oxidado a la cetona **4-4**. La cetona **4-4** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un reactivo Grignard o reactivo de alquil litio) para proporcionar el alcohol terciario **4-5**. El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **4-5** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **4-6** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los

compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **4-6** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

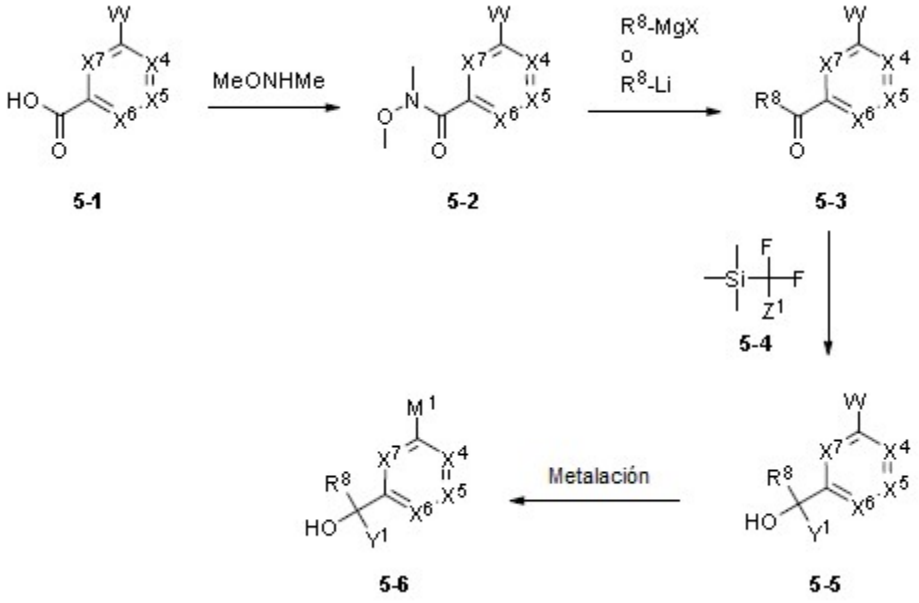
alternativamente, el grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **4-3** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **4-6** en donde R^8 es H (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **4-6** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

Esquema de reacción IV.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción V**. Por ejemplo, el ácido **5-1** puede ser convertido a una amida Weinreb **5-2**. La amida Weinreb **5-2** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un reactivo Grignard o reactivo de alquil litio) para proporcionar la cetona **5-3**. La cetona **5-3** puede ser convertida a alcohol terciario **5-5** (Y^1 = por ejemplo, CF_3 o CF_2H) con silano **5-4** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **5-5** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **5-6** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **5-6** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

Esquema de reacción V.

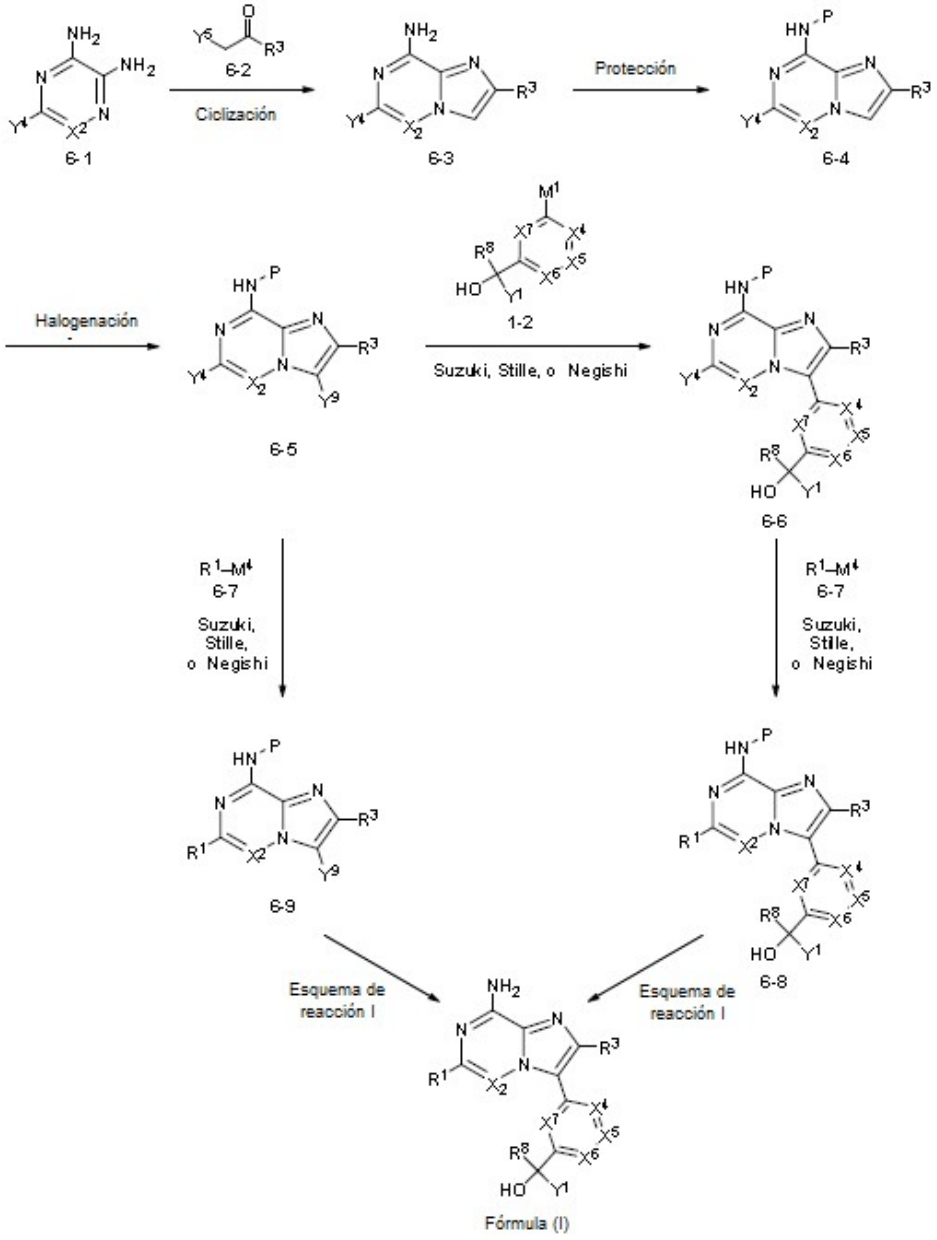


Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción VI**. Por ejemplo, amina heteroaromática **6-1**, donde Y^4 es un halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I), se puede hacer reaccionar con derivado alfa-halo carbonilo **6-2** donde Y^5 es un halógeno (por ejemplo, Cl o Br), para dar el heterociclo **6-3**. El grupo amino de **6-3** puede ser opcionalmente protegido con un grupo protector adecuado P, (por ejemplo, acetilo), bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de cloruro de acetilo o anhídrido acético, una base (por ejemplo, trietilamina), y opcionalmente un catalizador (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina)) para dar la amina protegida **6-4**. El compuesto **6-4** puede ser halogenado con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida, para dar el haluro **6-5** donde Y^9 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). El haluro **6-5** puede ser selectivamente acoplado con **1-2**, donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **6-6**. El compuesto **6-6** puede ser acoplado con **6-7**, donde M^4 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido, tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **6-8**. El grupo protector opcionalmente elegido puede ser removido de conformidad con el **Esquema de reacción I** para proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

alternativamente, el haluro **6-5** puede ser selectivamente acoplado con **6-7**, donde M^4 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la 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**, el cual puede ser además acoplado de conformidad con el **Esquema de reacción I** para proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Esquema de reacción VI.



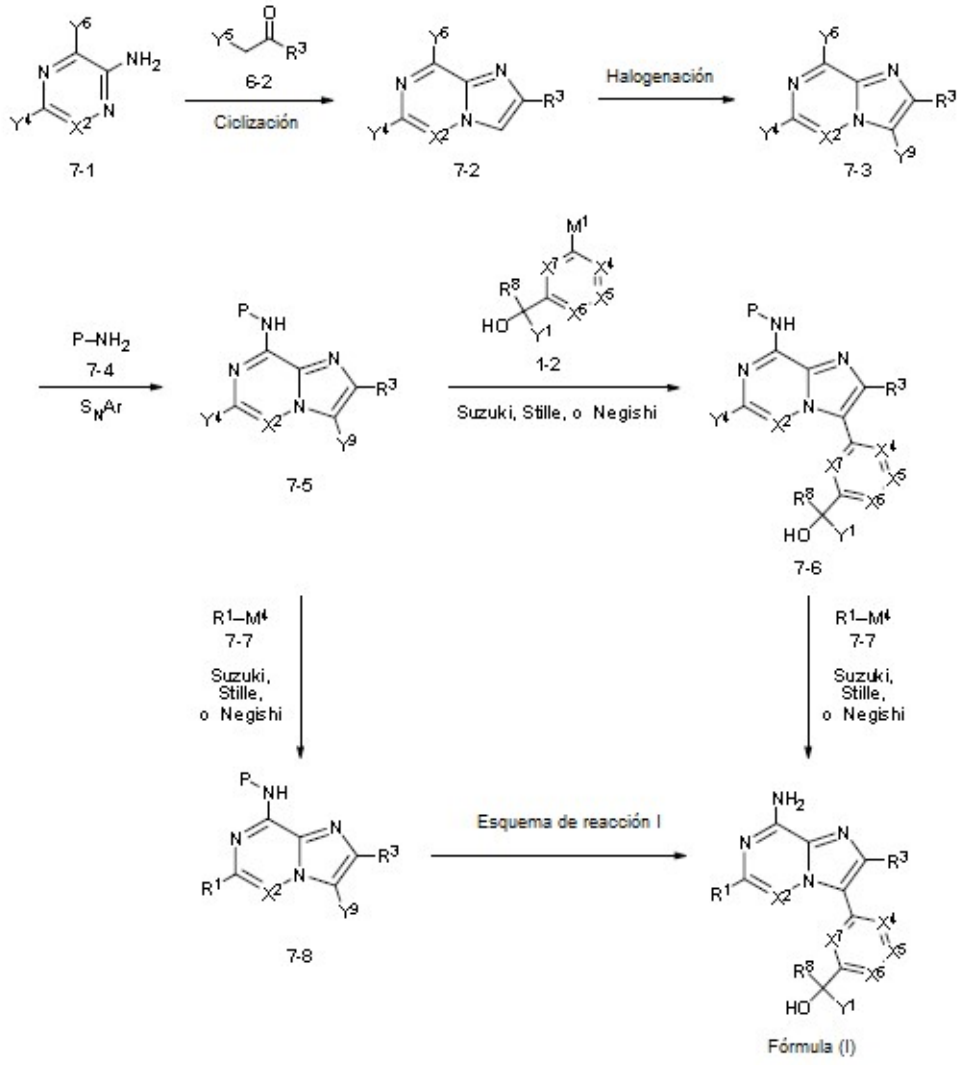
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción VII**. Por ejemplo, amina heteroaromática **7-1**, donde Y^4 y Y^6 son grupos halo, se puede hacer reaccionar con derivado alfa-halo carbonilos **6-2** donde Y^5 es un halógeno (por ejemplo, Cl o Br), para dar el heterociclo **7-2**. La halogenación del heterociclo **7-2** con reactivos adecuados, tal como N-

clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida puede proporcionar el haluro **7-3** donde Y^9 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). La sustitución aromática nucleofílica del haluro de **7-3** con amina **7-4** (por ejemplo, NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el haluro **7-5**. El haluro **7-5** puede ser selectivamente acoplado con **1-2**, donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **7-6**. El compuesto **7-6** puede ser acoplado con **7-7**, donde M^4 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), seguido por remoción del grupo protector de conformidad con el **Esquema de reacción I** puede proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Alternativamente, el acoplamiento selectivo del haluro **7-5** con **7-7**, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la

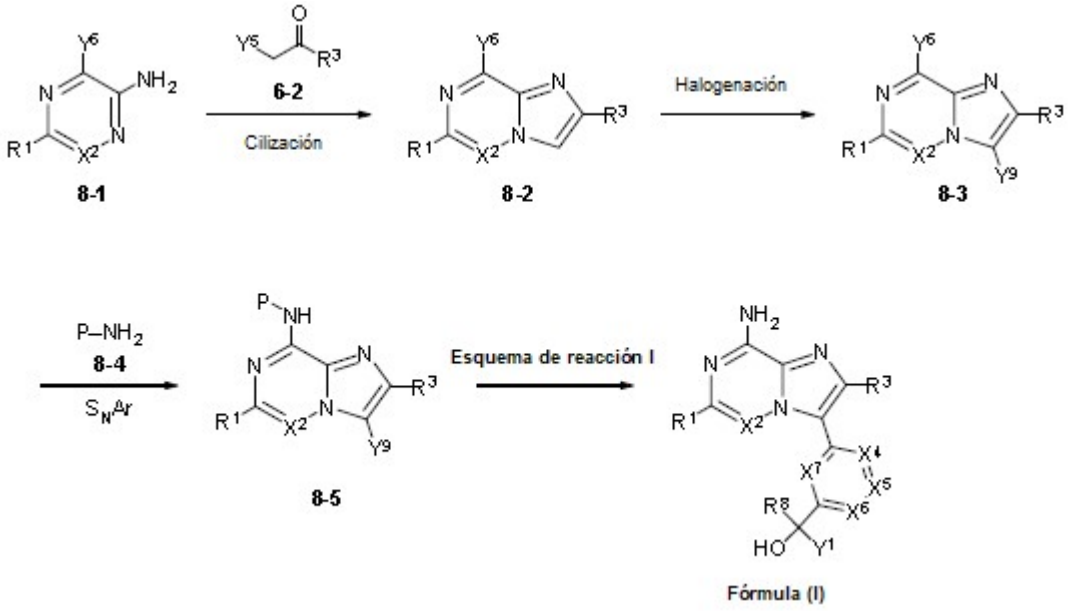
presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), puede proporcionar el compuesto **7-8**, el cual puede además, hacerse reaccionar de conformidad con el **Esquema de reacción I** para proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Esquema de reacción VII.



Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción VIII**. Por ejemplo, amina heteroaromática **8-1**, donde Y^6 es un grupo de halógeno, se puede hacer reaccionar con derivado alfa-halo carbonilos **6-2** donde Y^5 es un halógeno (por ejemplo, Cl o Br), para dar el heterociclo **8-2**. La halogenación del heterociclo **8-2** con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida, puede proporcionar el haluro **8-3** donde Y^9 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). La sustitución aromática nucleofílica del haluro **8-3** con amina **8-4** (por ejemplo, NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el haluro **8-5** con una amina opcionalmente protegida. El haluro **8-5** puede además hacerse reaccionar de conformidad con el **Esquema de reacción I** para proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I).

Esquema de reacción VIII.

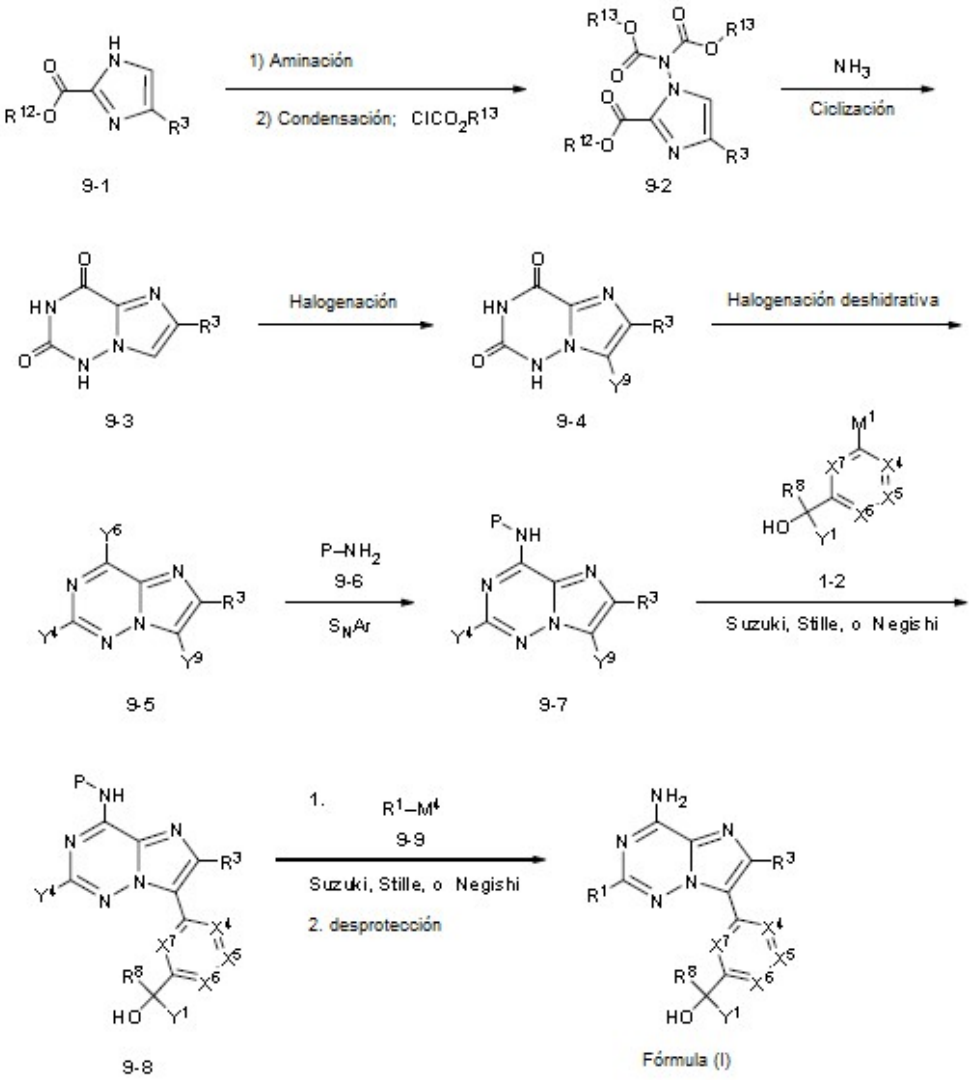


Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción IX**. La preparación del intermediario **9-5** a partir de imidazol **9-1** se puede lograr por métodos análogos a aquellos descritos en la Solicitud Internacional No. WO 2016/183094, la descripción de la cual se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. La aminación de **9-1** (por ejemplo, R^{12} puede ser alquilo) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un agente de transferencia de NH_2 tal como cloramina, O-(difenilfosfinil)hidroxilamina, u O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina y una base tal como hidruro de sodio, hexametildisilazano de litio, o terc-butóxido de potasio) y después condensación con un cloroformiato de alquilo $ClCO_2R^{13}$, donde R^{13} puede ser un grupo alquilo, bajo condiciones estándares (por ejemplo, tratamiento con una base apropiada tal como piridina o bicarbonato de sodio) puede proporcionar el compuesto **9-2**. La ciclización de **9-2** en la presencia de una fuente de amoníaco adecuada (por ejemplo, NH_3 o NH_4OH) puede proporcionar el biciclo **9-3**. El biciclo **9-3** puede ser halogenado con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida, para dar un haluro **9-4** donde Y^9 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). La halogenación deshidrativa (por ejemplo, por tratamiento con un reactivo tal como $POCl_3$ o $POBr_3$) puede proporcionar el compuesto **9-5**, donde Y^4 y Y^6 son cada uno halógenos (por ejemplo, Cl o Br). La sustitución aromática nucleofílica del haluro de **9-5** con amina **9-6** (por ejemplo, NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el intermediario **9-7** con una amina opcionalmente protegida.

El intermediario **9-7** puede ser selectivamente acoplado con **1-2**, donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **9-8**. El

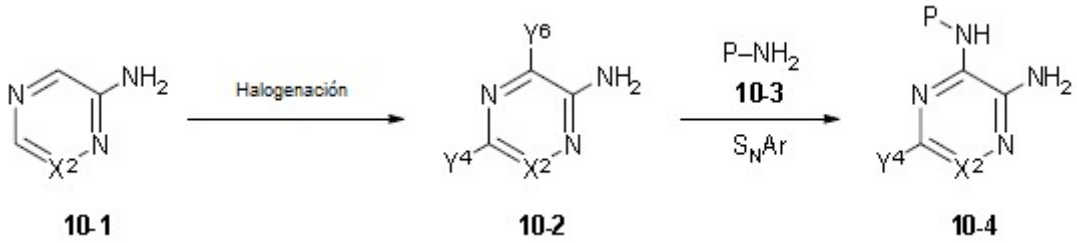
acoplamiento del compuesto **9-8** con **9-9**, donde M^4 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o fluoruro de cesio)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), seguido por remoción del grupo protector opcional de conformidad con el **Esquema de reacción I** puede proporcionar los compuestos resultantes de Fórmula (I), en donde X^2 es N.

Esquema de reacción IX.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción X**. La bis-halogenación de amina heteroaromática **10-1** con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2, o N-yodosuccinimida puede proporcionar el haluro **10-2** donde Y^4 y Y^6 son cada uno halógenos (por ejemplo, Cl, Br, o I). La sustitución aromática nucleofílica del haluro **10-2** con amina **10-3** (por ejemplo, NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el compuesto **10-4** con una amina opcionalmente protegida. Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **10-2 y 10-4** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción VII** y **Esquema de reacción VI**, respectivamente.

Esquema de reacción X.

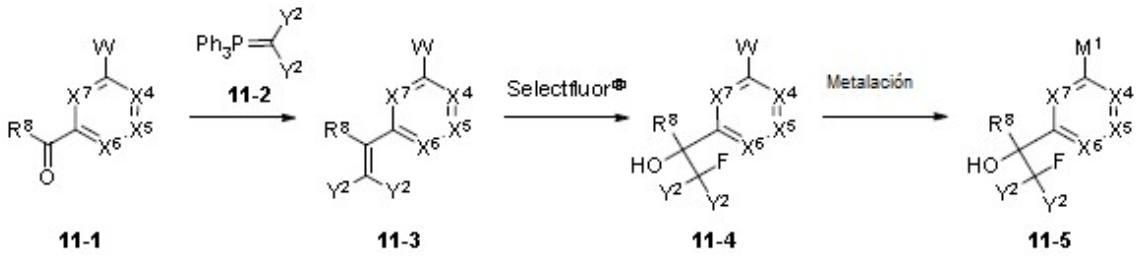


10-1 **10-2** **10-4**

Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XI**. Por ejemplo, la cetona **11-1** puede ser convertida a alqueno **11-3** bajo condiciones de olefinación estándares tales como reacciones con iluros **11-2** (por ejemplo, metilentrifenilfosforano). El alqueno **11-3** puede ser convertido al alcohol fluorado **11-4** con un reactivo tal como Selectfluor® y agua. El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **11-4** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **11-5** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los

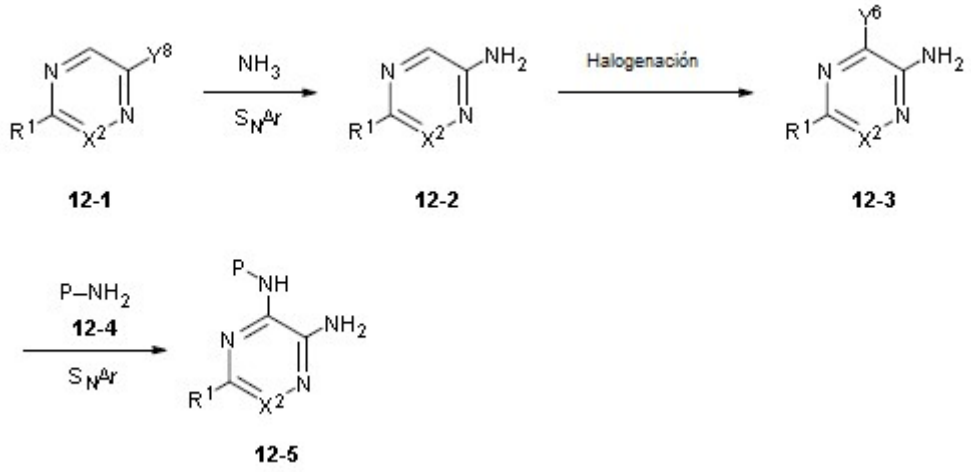
intermediarios **11-5** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

Esquema de reacción XI.



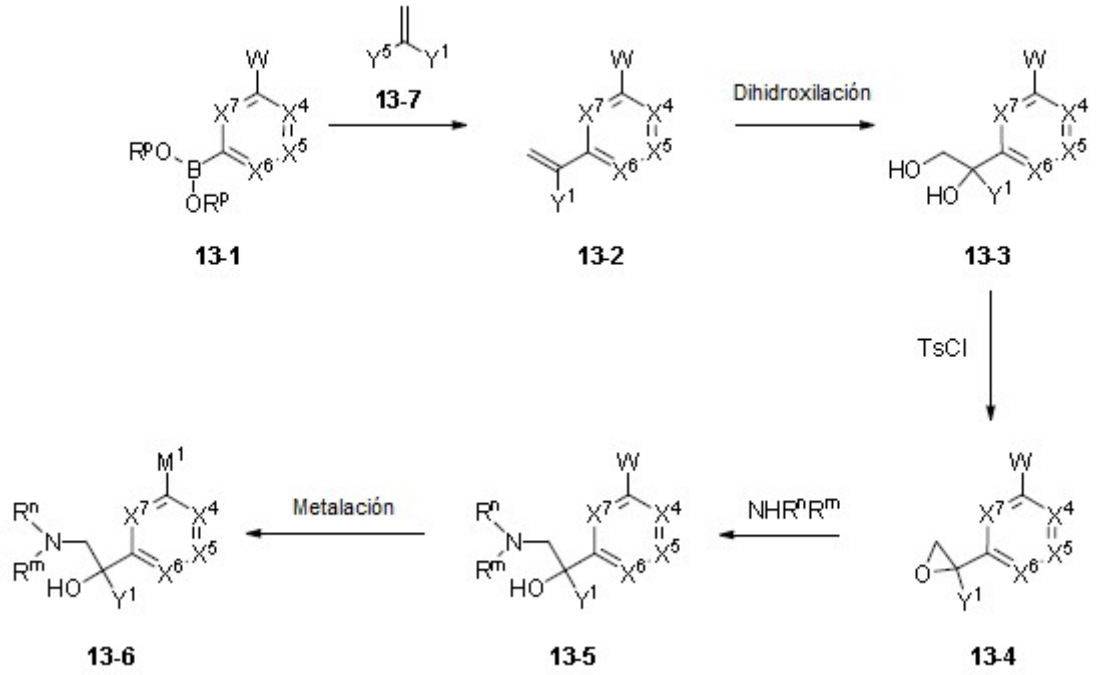
Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XII**. La sustitución aromática nucleofílica del haluro **12-1**, donde Y^8 es un halógeno (por ejemplo, Cl o Br), con amoníaco puede proporcionar la amina heteroaromática **12-2**. La halogenación de la amina heteroaromática **12-2** con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2, o N-yodosuccinimida, opcionalmente en la presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio o carbonato de sodio, puede proporcionar el compuesto **12-3**, donde Y^6 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). La sustitución aromática nucleofílica del compuesto **12-3** con amina **12-4** (por ejemplo, NH_3 o p-metoxibencilamina) puede proporcionar el compuesto **12-5** con una amina opcionalmente protegida. Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **12-3 y 12-5** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción VII** y **Esquema de reacción VI**, respectivamente.

Esquema de reacción XII.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XIII**. Por ejemplo, reactivo de boro **13-1** (por ejemplo, R^p puede ser alquilo) puede ser acoplado con haloalqueno **13-7** (donde Y^5 es un halógeno y Y^1 puede ser CF_3) para dar el alqueno **13-2**. La dihidroxilación del alqueno **13-2** usando reactivos adecuados para dihidroxilación (por ejemplo, tetróxido de osmio y un re-oxidante tal como *N*-metilmorfolina-*N*-óxido, o AD-mezcla α o AD-mezcla β), puede proporcionar diol-que contiene el intermediario **13-3**. El diol **13-3** puede ser convertido a epóxido **13-4** usando cloruro de tosilo y una base adecuada (por ejemplo, trietilamina). El epóxido **13-4** puede ser tratado con una variedad de aminas (por ejemplo, R^m y R^n puede ser R^b o R^c) para dar alcoholes amino **13-5**. El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **13-5** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **13-6** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **13-6** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

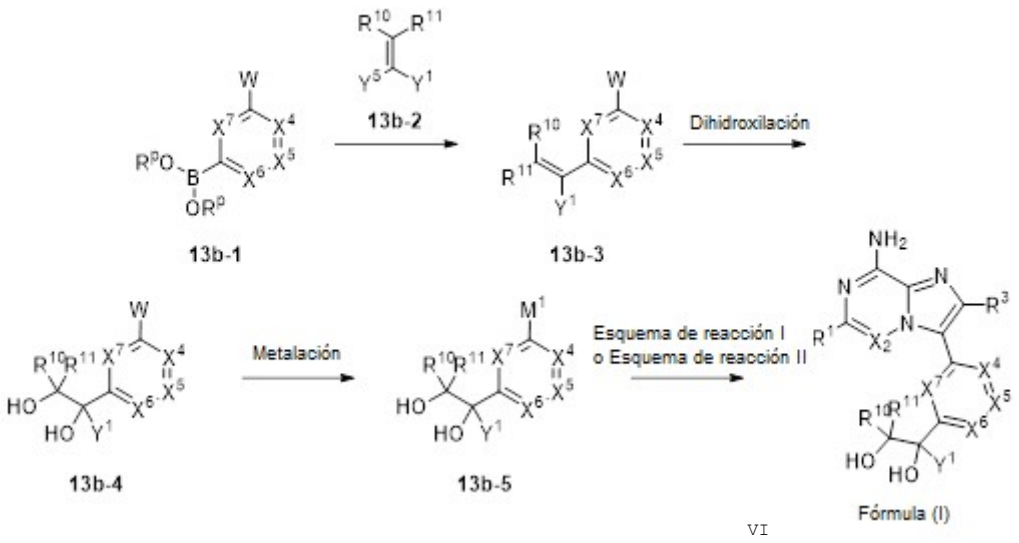
Esquema de reacción XIII.



Los compuestos que contienen diol de Fórmula **(I)** pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción 13b**. Por ejemplo, el reactivo de boro **13b-1** (por ejemplo, R^p puede ser alquilo) puede ser acoplado con haloalqueno **13b-2** (donde Y^5 es un halógeno y Y^1 puede ser CF_3) para dar alqueno **13b-3** (*por ejemplo,* en donde R^{10} y R^{11} pueden cada uno ser R^9). La dihidroxilación con un agente oxidante apropiado (por ejemplo, tetróxido de osmio y un re-oxidante tal como *N*-metilmorfolina-*N*-óxido, o AD-mezcla α o AD-mezcla β) puede proporcionar el diol **13b-4**. El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de diol **13b-4** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **13b-5** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden

ser sintetizados a partir de los intermediarios **13b-5** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I** o **Esquema de reacción VI**.

Esquema de reacción XIIIb.

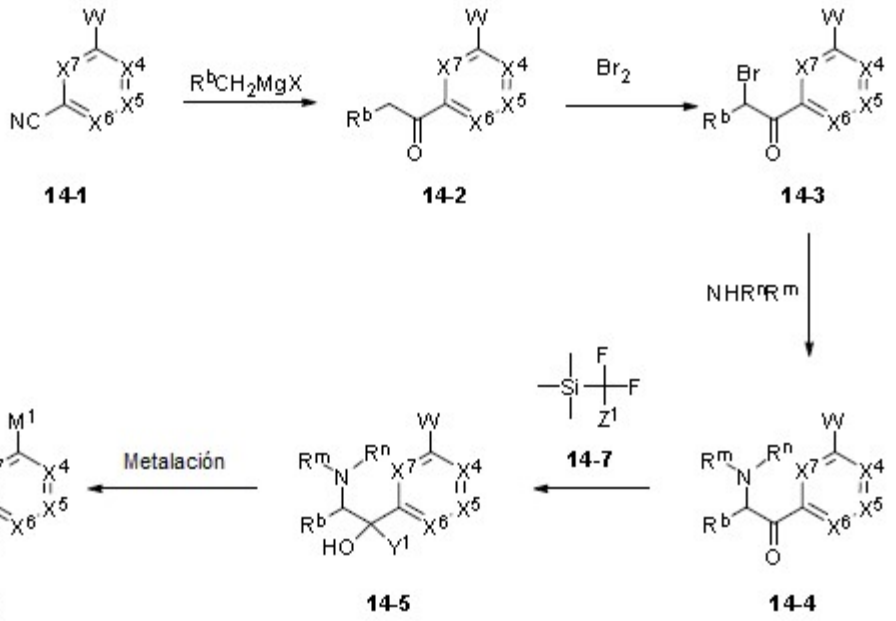


VI

Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XIV**. Por ejemplo, el nitrilo **14-1** puede ser convertido a la cetona **14-2** (*por ejemplo,* en donde R^b puede ser R^9) con adición de un reactivo Grignard. La cetona **14-2** puede ser bromada (por ejemplo, Br_2) para dar bromocetona **14-3**. El bromo de **14-3** puede ser desplazado con una variedad de aminas para dar **14-4**. La cetona **14-4** (*por ejemplo,* en donde R^m y R^n cada uno pueden ser R^k) puede ser convertida a alcohol terciario **14-5** (Y^1 = por ejemplo, CF_3 o CF_2H) con silano **14-7** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **14-5** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **14-6** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II),

complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **14-6** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

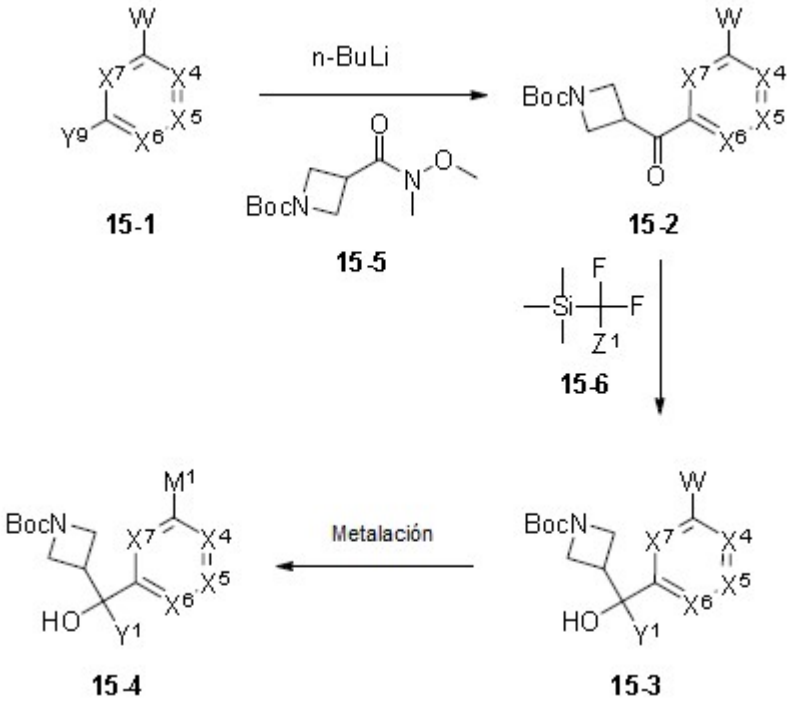
Esquema de reacción XIV.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XV**. Por ejemplo, bishaluro de arilo **15-1** donde Y^9 es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) y W es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (por ejemplo, OTf o OMs) puede ser selectivamente litiado y tratado con la amida Weinreb **15-5** para dar la cetona **15-2**. La cetona **15-2** puede ser convertida a alcohol terciario **15-3** (Y^1 = por ejemplo, CF_3 o CF_2H) con silano **15-6** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **15-3** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **15-4** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de

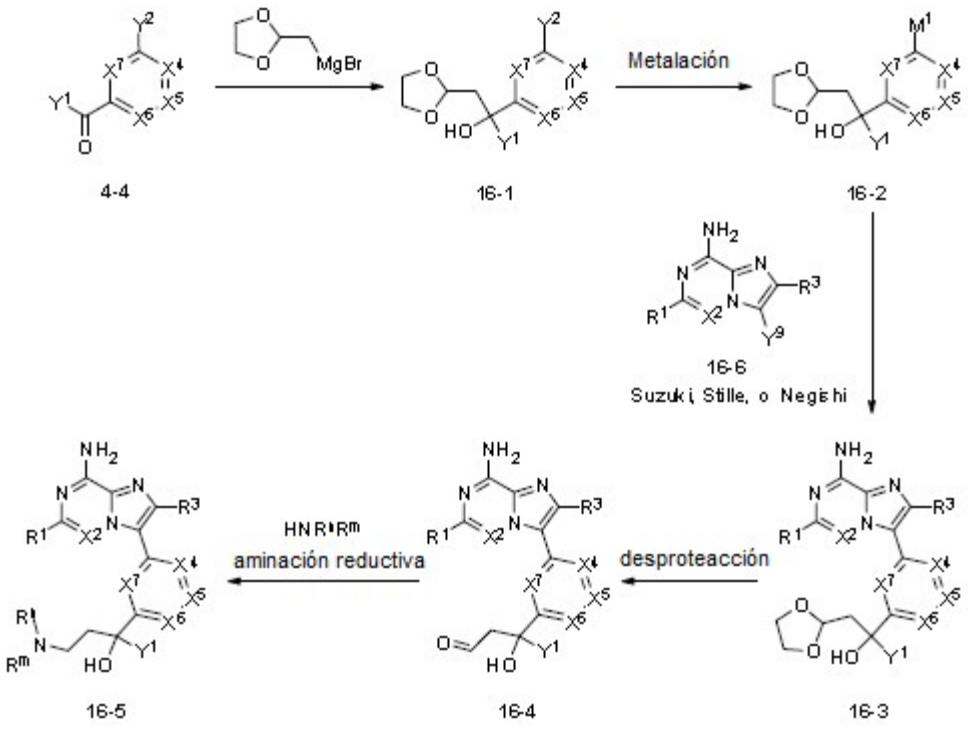
paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **15-4** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

Esquema de reacción XV.



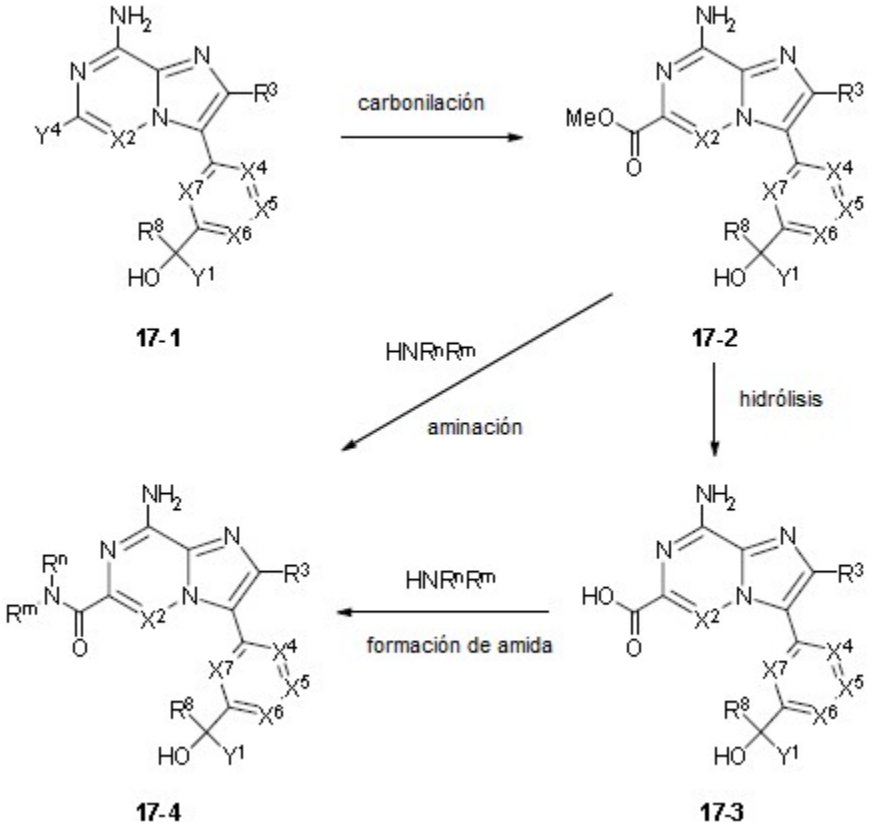
Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XVI**. Por ejemplo, la cetona **4-4** se puede hacer reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un reactivo Grignard o reactivo de alquil litio) para proporcionar el alcohol terciario **16-1**. El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **16-1** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **16-2** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). El biciclo **16-6** (donde Y^9 es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (por ejemplo, OTf o OMs)) puede ser acoplado con **16-2** (donde M^1 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido, tal como $Sn(Bu)_3$ o Zn) bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la 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 (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **16-3**. La desprotección de acetal **16-3** bajo condiciones acídicas (por ejemplo, HCl acuoso) puede proporcionar el aldehído **16-4**. El aldehído **16-4** puede sufrir aminación reductiva con una variedad de aminas (por ejemplo, R^m y R^n cada uno puede ser R^k) bajo condiciones estándares (por ejemplo, metilamina) para dar los compuestos **16-5**.

Esquema de reacción XVI.



Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XVII**. Por ejemplo, el haluro Y^4 en **17-1** puede ser convertido a éster **17-2** mediante condiciones de carbonilación (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, monóxido de carbono, y un alcohol tal como metanol). El éster **17-2** puede ser convertido a amidas **17-4** (*por ejemplo,* en donde R^m y R^n cada uno puede ser R^a) usando condiciones de aminación (por ejemplo, $AlMe_3$) con aminas apropiadas. Alternativamente, el éster **17-2** puede ser hidroxilado al ácido **17-3** bajo condiciones estándares, (por ejemplo, LiOH) y acoplamiento del ácido **17-3** con aminas (por ejemplo, metilamina) usando condiciones de acoplamiento amida estándares (por ejemplo, HATU o HOAt) puede proporcionar la amidas **17-4**.

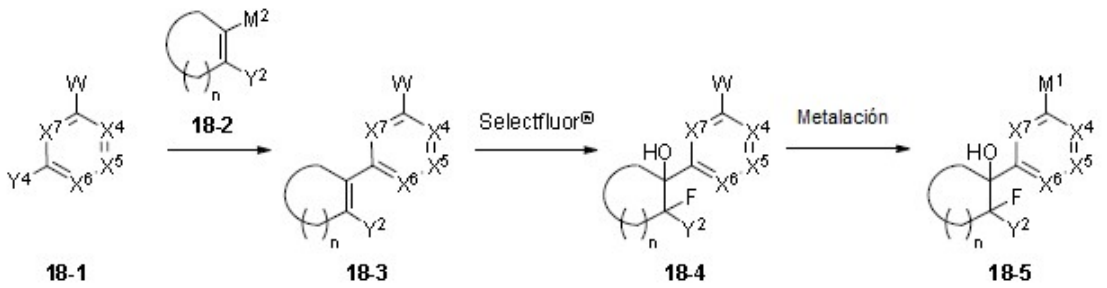
Esquema de reacción XVII.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XVIII**. Por ejemplo, el haluro **18-1** (*por ejemplo,* Y^4 es Cl, Br, o I) puede ser acoplado 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, bajo condiciones Suzuki estándares (*por ejemplo,* en la 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 (*por ejemplo,* una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (*por ejemplo,* en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (*por ejemplo,* en la 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**. Alqueno cíclico **18-3** puede ser convertido al alcohol fluorado **18-4** con un reactivo tal como Selectfluor® y agua. El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (*por ejemplo,* OTf o OMs) de alcohol **18-4** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **18-5** (*por ejemplo,* M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (*por ejemplo,* en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **18-5** usando los métodos descritos en el **Esquema de reacción I**.

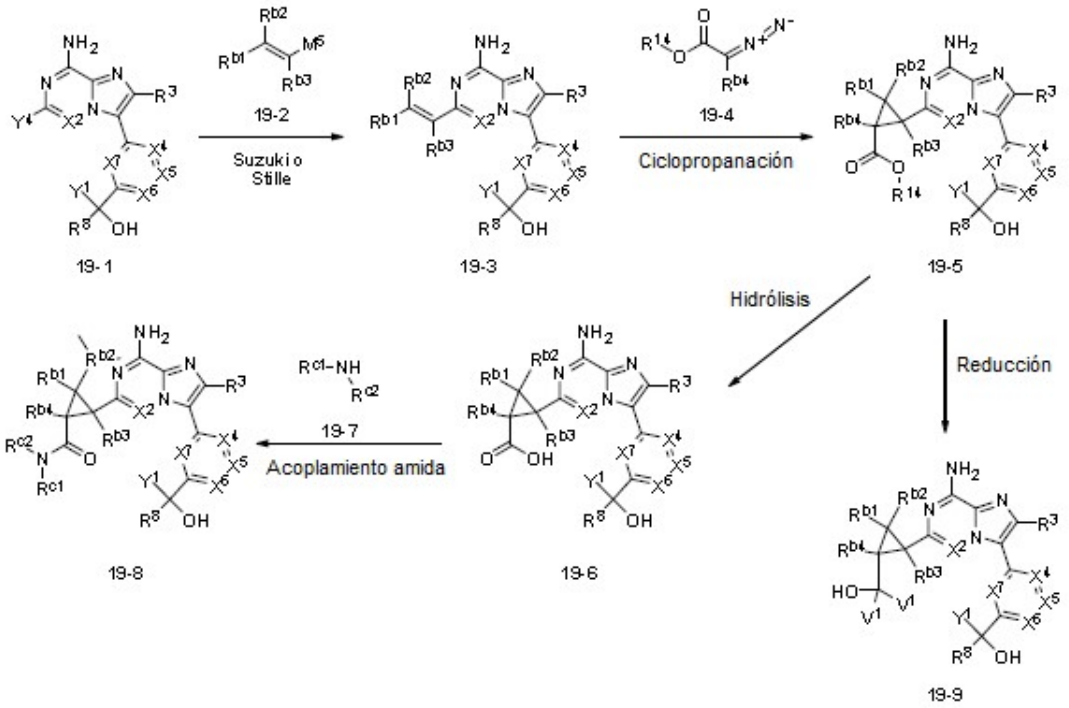
Esquema de reacción XVIII.



Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XIX**. El compuesto **19-1**, donde Y^4 es un halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I), puede ser acoplado con **19-2**, donde M^5 es un ácido borónico, éster de boronato, trifluoroborato de potasio, o un metal apropiadamente sustituido tal como $Sn(Bu)_3$, bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base (por ejemplo, una base de carbonato) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la 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. La ciclopropanación en la presencia del compuesto diazo **19-4**, donde R^{14} es un grupo alquilo (por ejemplo,

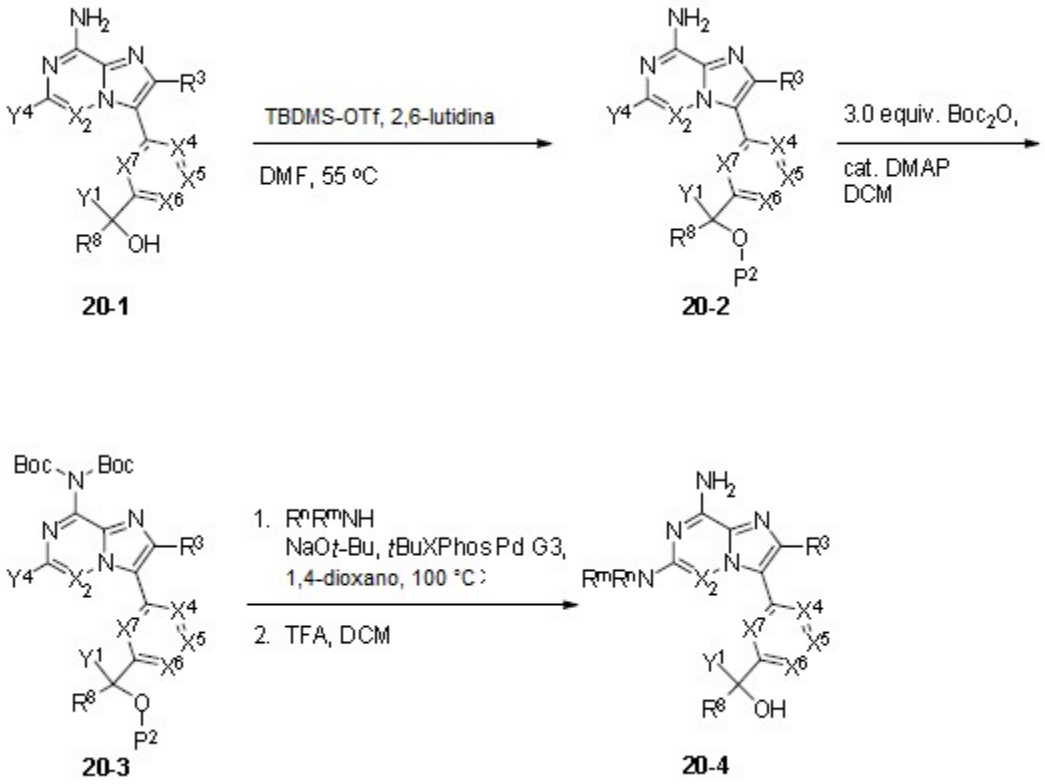
etilo o *terc*-butilo) y R^{b4} puede ser H o R^b, y opcionalmente un catalizador apropiado (por ejemplo, $Rh_2(OAc)_4$, Rh_2(*S*-DOSP)$_4$, $Cu(OTf)_2$, o meso-tetrafenilporfina de cobalto(II)) puede proporcionar el compuesto **19-5**. El éster **19-5** puede ser hidrolizado al ácido **19-6** bajo condiciones estándares (por ejemplo, NaOH acuoso), y acoplamiento del ácido **19-6** con aminas **19-7**, donde R^{c1} y R^{c2} puede ser independientemente R^c, usando condiciones de acoplamiento amida estándares (por ejemplo, HATU o HOAt en la presencia de una base amina tal como *N*,*N*-diisopropiletilamina) puede proporcionar la amidas **19-8**. Alternativamente, la reducción del éster **19-5** con un reactivo adecuado (por ejemplo, $LiAlH_4$ o $LiAlD_4$) puede proporcionar alcoholes **19-9**, donde V^1 puede ser H o D.

Esquema de reacción XIX.



Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XX**. La porción de alcohol de la estructura general **20-1** puede ser protegida con un grupo protector adecuado (P^2), tal como un grupo protector sililo (*por ejemplo, terc*-butildimetilsililo) para proporcionar el alcohol protegido **20-2**. El nitrógeno del núcleo imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina puede ser protegido con un grupo protector adecuado, tal como un grupo mono- o di-Boc para proporcionar **20-3**. El enlace C-N de **20-4** (*por ejemplo,* en donde R^m y R^n cada uno puede ser R^a) podría ser construido usando condiciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal, tal 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 ser acoplado con una amina, anilina, heteroanilina, o amida en la presencia de una base (Cs_2CO_3, NaO*t*-Bu, *etc.*) y un catalizador, tal como paladio en combinación con un ligando Buchwald o el uso de un sistema pre-catalizador Buchwald. Después del acoplamiento C-N, los grupos protectores pueden ser removidos usando condiciones estándares ya sea secuencialmente o en un crisol, tal como TFA/DCM o HCl 4N en 1,4-dioxano por remoción de un alcohol protegido por sililo y heteroanilina protegida con Boc.

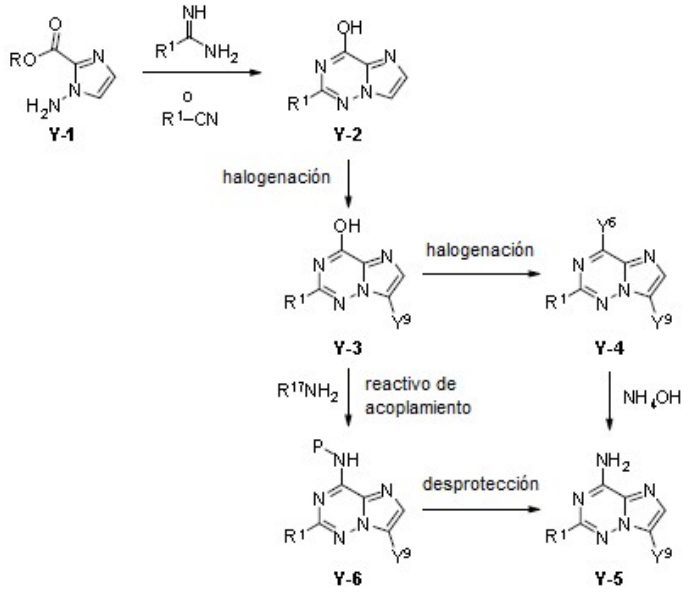
Esquema de reacción XX.



Los intermediarios **1-1** (**Esquema de reacción I**) útiles para preparar compuestos de Fórmula (I), tal como en donde X^2 es N y de sustitución variante en R^1, pueden ser preparados mediante el método mostrado en el **Esquema de reacción Y**. La condensación de **Y-1** con una amidina a temperatura elevada (por ejemplo, 80 a 95 °C) en un solvente adecuado (por ejemplo, EtOH) proporciona el intermediario bicíclico **Y-2**. Alternativamente, **Y-1** puede ser tratado con un nitrilo y ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano) a temperatura elevada (por ejemplo, 100 hasta 110 °C) para proporcionar **Y-2**. En algunos casos de ciclización el uso de nitrilos requiere que la mezcla de reacción se haga básica en la segunda etapa para facilitar la ciclización. El intermediario **Y-2** puede ser halogenado con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2 o N-yodosuccinimida para proporcionar el haluro **Y-3** donde Y^9 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). La halogenación deshidrativa (por ejemplo, por tratamiento con un reactivo tal como $POCl_3$ o $POBr_3$) puede proporcionar el compuesto **Y-4** donde Y^6

es un halógeno (por ejemplo, Cl o Br). La sustitución aromática nucleofílica del haluro de **Y-4** con amoníaco (por ejemplo, usando solución acuosa de NH_4OH) puede proporcionar los intermediarios **Y-5**, útiles para preparar compuestos de Fórmula **(I)**. Alternativamente, el intermediario **Y-3** puede ser condensado con una amina $R^{17}NH_2$ (por ejemplo, p-metoxibencilamina) con un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, BOP) para dar el intermediario **Y-6**. La desprotección de **Y-6** (por ejemplo, usando TFA) puede proporcionar **Y-5**.

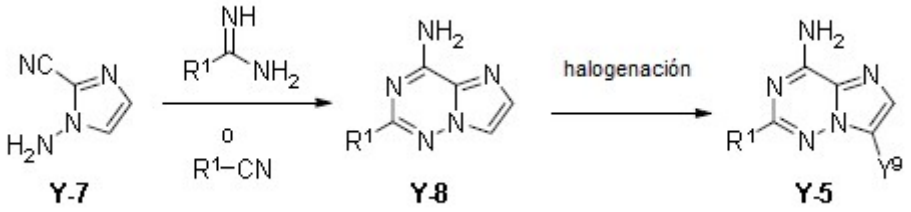
Esquema de reacción Y.



Alternativamente, los intermediarios **1-1** (**Esquema de reacción I**) útiles para preparar compuestos de Fórmula (I), tal como en donde X^2 es N y de sustitución variante en R^1, pueden ser preparados mediante el método mostrado en el **Esquema de reacción Y-B**. La condensación de **Y-7** con una amidina a temperatura elevada (por ejemplo, 80 a 95 °C) en un solvente adecuado (por ejemplo, EtOH) proporciona el intermediario bicíclico **Y-8**. Alternativamente, **Y-7** puede ser tratado con un nitrilo y ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano) a temperatura elevada (por ejemplo, 100 hasta 110 °C) para proporcionar **Y-8**. En algunos casos de ciclización

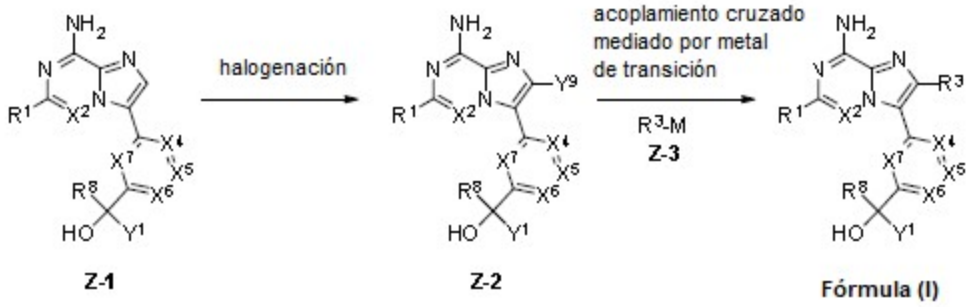
el uso de nitrilos requiere que la mezcla de reacción se haga básica en la segunda etapa para facilitar la ciclización. El intermediario **Y-8** puede ser halogenado con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2 o N-yodosuccinimida para proporcionar los intermediarios **Y-5**, útiles para preparar compuestos de Fórmula (I).

Esquema de reacción Y-B.



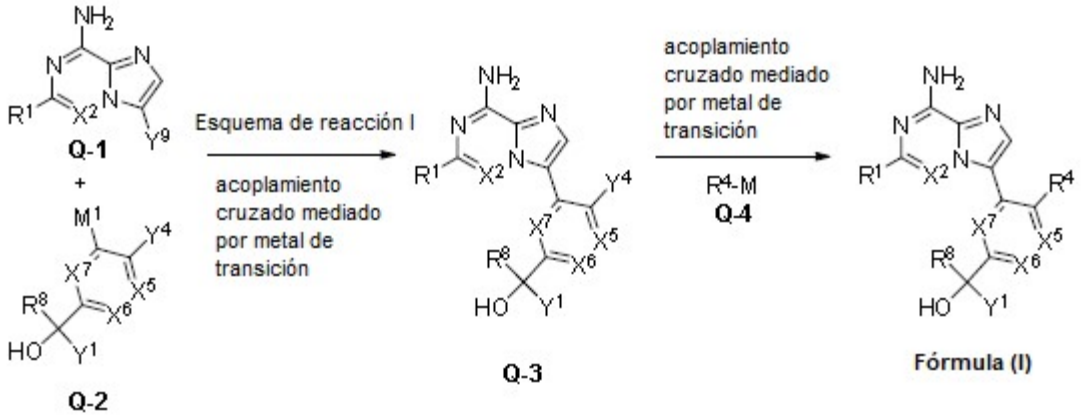
Los sustituyentes en R^3 pueden ser introducidos siguiendo el procedimiento mostrado en el **Esquema de reacción Z**. El intermediario **Z-1** puede ser halogenado con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, Br_2 o N-yodosuccinimida para proporcionar el haluro **Z-2** donde Y^9 es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). El grupo halo Y^9 de **Z-2** puede ser acoplado a R^3-M (**Z-3**) (por ejemplo, M es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn o Al) bajo condiciones estándares para Suzuki, Stille, Negishi y similares, en la presencia de un catalizador de paladio, y donde sea apropiado, una base, para proporcionar los compuestos de Fórmula (I).

Esquema de reacción Z.



Los sustituyentes en R^4 pueden ser introducidos siguiendo el procedimiento resumido en el **Esquema de reacción Q**. El intermediario **Q-1** puede ser selectivamente acoplado con **Q-2** que lleva un sustituyente halógeno Y^4 (por ejemplo, Cl) para proporcionar el intermediario **Q-3**. El grupo halo Y^4 de **Q-3** puede ser acoplado a R^4-M (**Q-4**) (por ejemplo, M es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, Zn o Al) bajo condiciones estándares por Suzuki, Stille, Negishi y similares, en la presencia de un catalizador de paladio y donde sea apropiado, una base, para proporcionar los compuestos de Fórmula (I), en donde X^4 es CR^4.

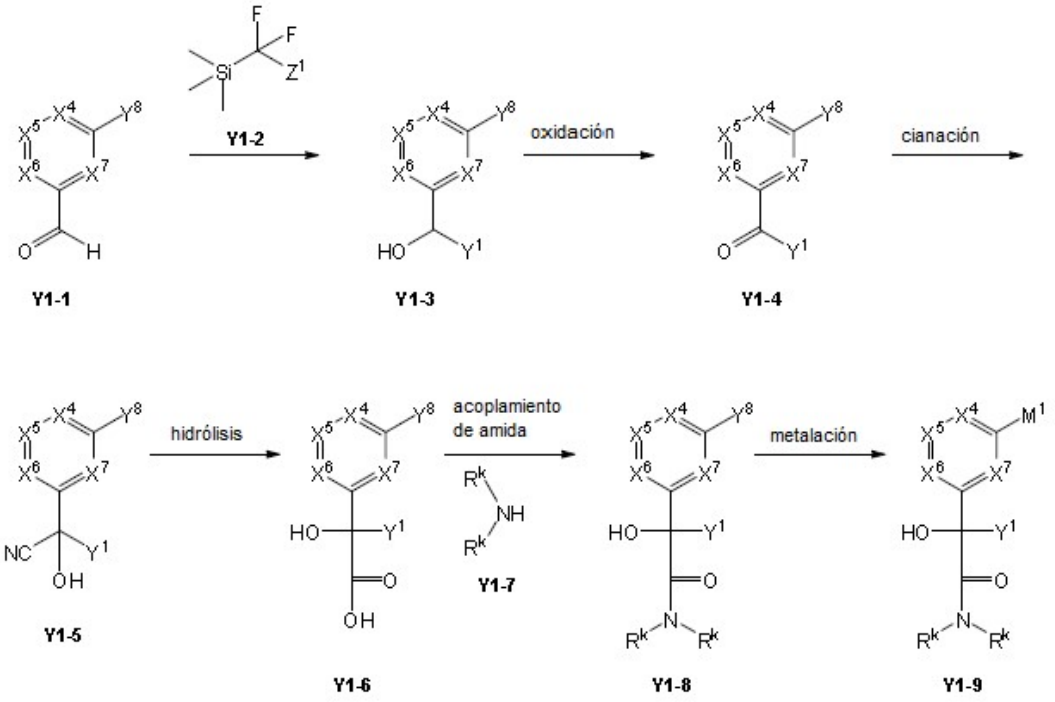
Esquema de reacción Q.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción Y1**. Los materiales de partida adecuados **Y1-1**, donde Y^8 es un halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (por ejemplo, OTf o OMs), puede ser convertido con silano **Y1-2** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU) para dar alcohol secundario **Y1-3** (por ejemplo, Y^1 es CF_3 o CHF_2). La oxidación de alcohol secundario **Y1-3** bajo condiciones estándares (por ejemplo, oxidación Swern u oxidación Dess-Martin) puede proporcionar la cetona **Y1-4**. La cetona **Y1-4** puede ser convertida a cianohidrina **Y1-5** bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de KCN, TMSCN, y 18-corona-6). La cianohidrina **Y1-5** puede ser convertida a ácido carboxílico

Y1-6 bajo condiciones de hidrólisis acídica estándares (por ejemplo, HCl o HBr en agua (*Org. Syn. Coll. Vol. 1* **1941**, 289 y 131)) o condiciones de hidrólisis básica estándares (por ejemplo, NaOH en agua (*Org. Syn. Coll. Vol. 1* **1941**, 321)). El ácido carboxílico **Y1-6** puede ser acoplado con amina **Y1-7** bajo condiciones de formación de amida estándar (por ejemplo, conversión de ácido **Y1-6** al cloruro de ácido (por ejemplo, con cloruro de oxalilo) y condensación con amina **Y1-7**) para dar amida **Y1-8**. Alternativamente, cianohidrina **Y1-5** puede ser convertida directamente a amida primaria **Y1-8** (donde R^k es H) con HCl concentrado y gas de HCl (*J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2494-2501). El grupo Y^8 de **Y1-8** puede ser convertido a un metal apropiadamente sustituido **Y1-9** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **Y3-6** usando los métodos descritos en los esquemas de reacción de la presente (por ejemplo, **Esquema de reacción I**).

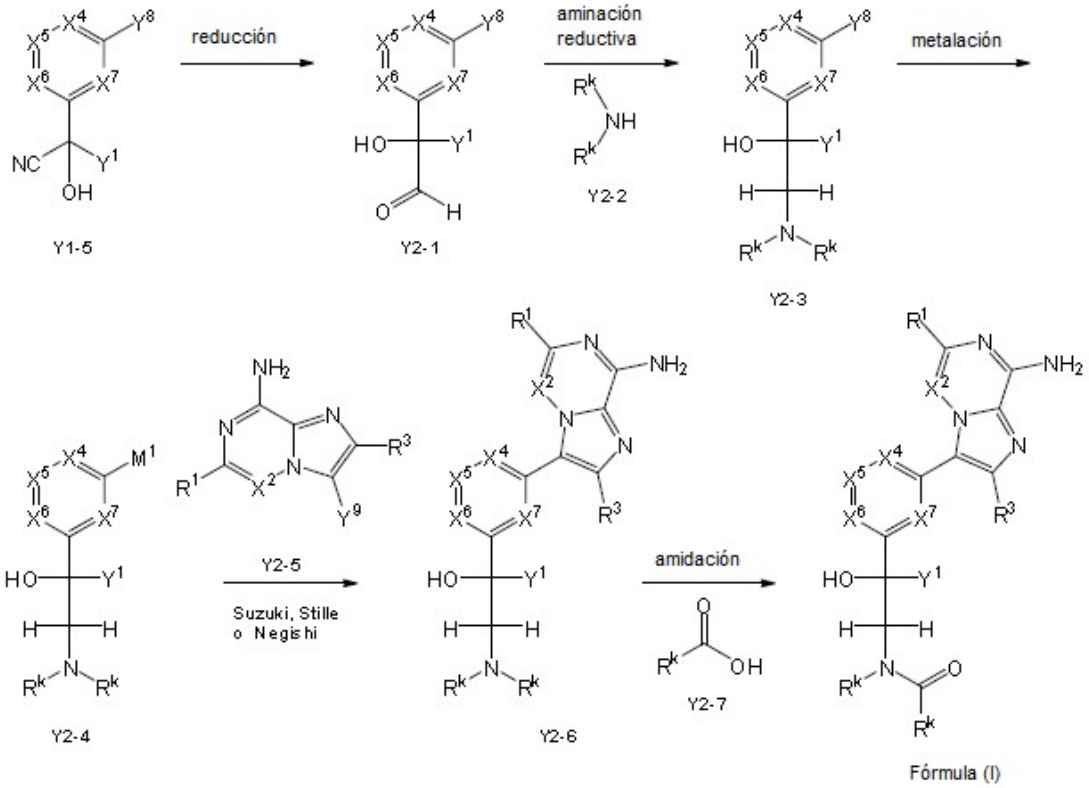
Esquema de reacción Y1.



Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción Y2**. La cianohidrina **Y1-5** (del Esquema de reacción Y1) puede ser convertida a aldehído **Y2-1** después de la reducción (por ejemplo, en la presencia de un agente reductor tal como DIBAL-H (para una revisión, véase *Synthesis* **1975**, *10*, 617-630)). El aldehído **Y2-1** puede ser convertido a amina **Y2-3** bajo condiciones de aminación reductiva estándares con amina **Y2-2** y un agente reductor apropiado (por ejemplo, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o cianoborohidruro de sodio). Alternativamente, la cianohidrina **Y1-5** puede ser reducida directamente a la amina **Y2-3** donde R^k es hidrógeno bajo condiciones estándares (por ejemplo, $LiAlH_4$ en Et_2O). El grupo Y^8 de **Y2-3** puede ser convertido a un metal apropiadamente sustituido **Y2-4** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio) y después acoplado a **Y2-5** donde Y^9 es un halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalógeno

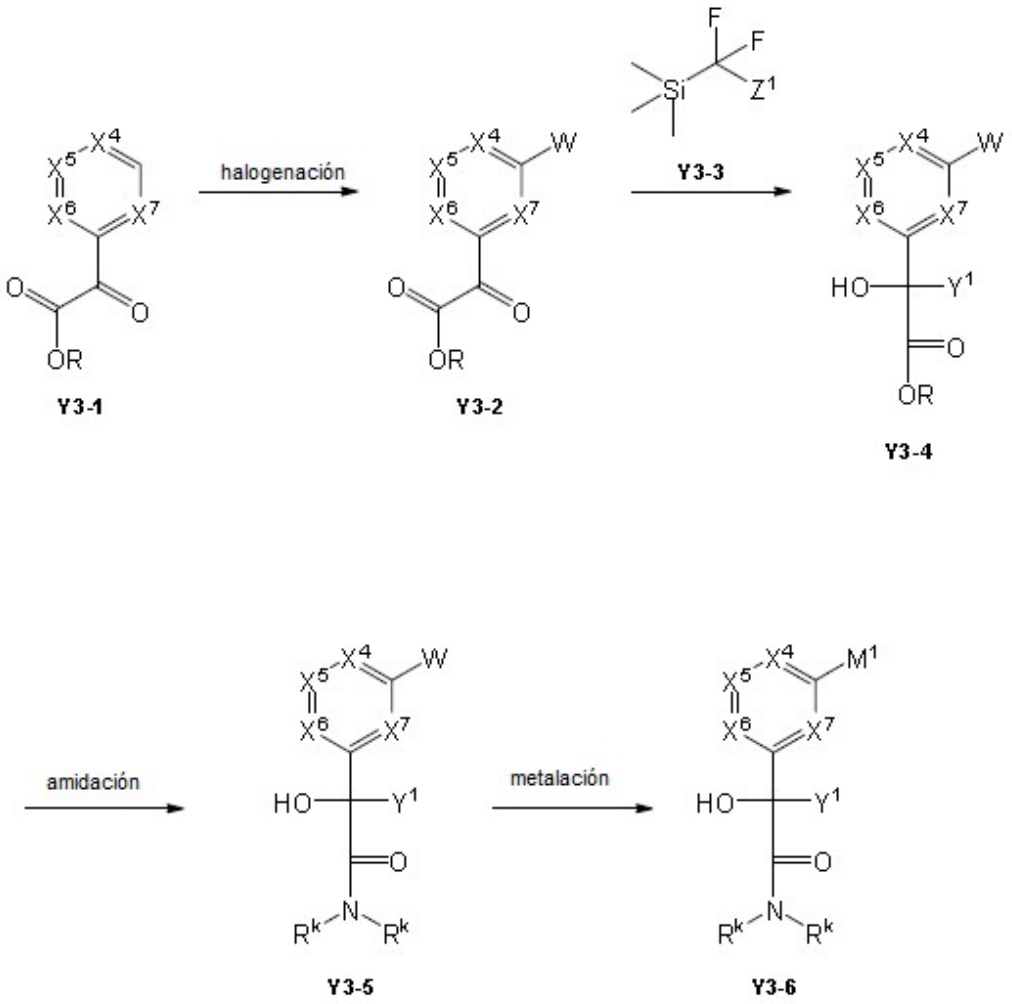
(por ejemplo, OTf o OMs) bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano, y una base (por ejemplo, una base de carbonato, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) para dar **Y2-6**. La amina **Y2-6** puede ser acoplada con ácido carboxílico **Y2-7** bajo condiciones de formación de amida estándar (por ejemplo, en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, y amina, tal como diisopropiletilamina) para dar compuestos de Fórmula **(I)**.

Esquema de reacción Y2.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción Y3**. El ceto-éster **Y3-1** puede ser halogenado con reactivos adecuados, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida para dar **Y3-2** donde W es un grupo halo (por ejemplo, Cl, Br, o I). La cetona **Y3-2** puede ser convertida a alcohol terciario **Y3-4** con silano **Y3-3** donde Z^1 es un halógeno (por ejemplo, F o Br o H) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de TBAF o PPh_3 y DMPU). En algunos casos Z^1 puede ser H en donde un grupo CHF_2 (Y^1) puede ser formado. El éster **Y3-4** puede ser convertido a amida primaria (**Y3-5**, R^k es hidrógeno) bajo condiciones estándares (por ejemplo, amoníaco en metanol y opcionalmente una base, tal como carbonato de cesio) o amidas secundarias y terciarias (**Y3-5**) bajo condiciones estándares (por ejemplo, $AlMe_3$ y una amina apropiada NHR^kR^k, en donde cada R^k puede ser R^a). El grupo W de **Y3-5** puede ser convertido a un metal apropiadamente sustituido **Y3-6** (*por ejemplo,* M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (*por ejemplo,* en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro; una base, tal como acetato de potasio; un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); y opcionalmente un ligando, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **Y3-6** usando los métodos descritos en los esquemas de reacción de la presente (por ejemplo, **Esquema de reacción I**).

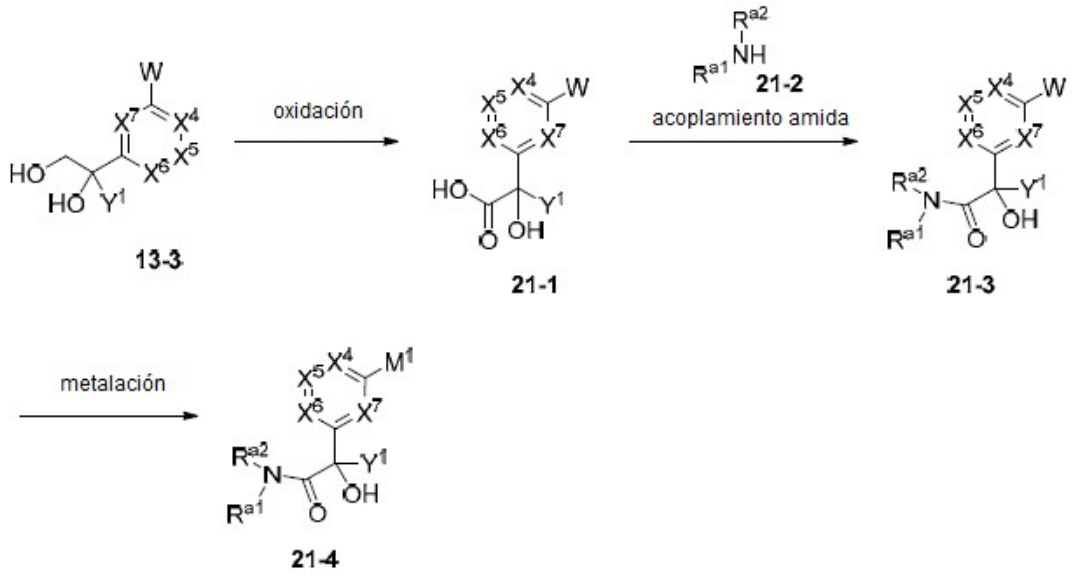
Esquema de reacción Y3.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXI**. El diol **13-3** donde W es un halógeno (*por ejemplo,* Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (*por ejemplo,* OTf o OMs) puede ser oxidado bajo condiciones estándares (*por ejemplo,* en la presencia de un catalizador de metal de transición, tal como platino en carbono en la presencia de una fuente de oxígeno, tal como aire) para dar ácido α-hidroxicarboxílico **21-1**. El acoplamiento del ácido **21-1** con amina **21-2** donde R^{a1} y R^{a2} puede ser independientemente R^a usando condiciones de acoplamiento amida estándares (*por ejemplo,* formación del cloruro de ácido con un reactivo apropiado, tal como cloruro de

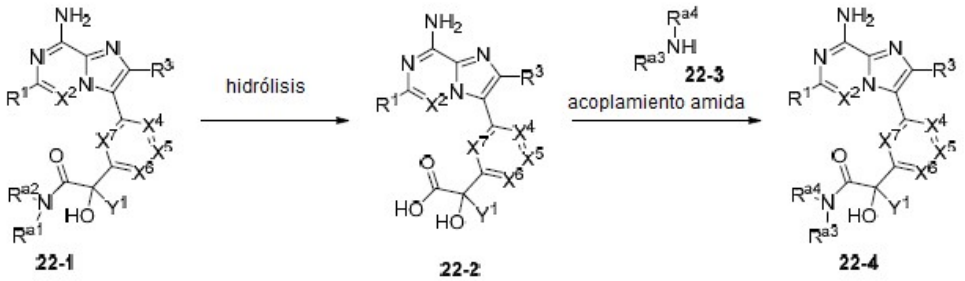
oxalilo, y subsecuente apagado *in situ* con amina **21-2**) puede proporcionar la amida **21-3**. El grupo W de **21-3** puede ser convertido a un metal apropiadamente sustituido **21-4** (*por ejemplo,* M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (*por ejemplo,* en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro; una base, tal como acetato de potasio; un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); y opcionalmente un ligando, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **21-4** usando los métodos descritos en los esquemas de reacción de la presente (por ejemplo, **Esquema de reacción I**).

Esquema de reacción XXI.



Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXII**. La hidrólisis de amida **22-1** donde R^{a1} y R^{a2} pueden ser independientemente R^a bajo condiciones estándares (por ejemplo, calentamiento en la presencia de HCl acuoso) puede proporcionar el ácido **22-2**. El acoplamiento del ácido **22-2** con amina **22-3** donde R^{a3} y R^{a4} puede ser independientemente R^a usando condiciones de acoplamiento amida estándares (*por ejemplo,* la formación del cloruro de ácido con un reactivo apropiado, tal como cloruro de oxalilo, y subsecuente apagado *in situ* con amina **22-3**) puede proporcionar la amida **22-4.**

Esquema de reacción XXII.



Los compuestos de Fórmula **(I)** también pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXIII**. La cetona **23-1** donde W es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) o grupo pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) puede ser convertida a alcohol **23-3** mediante condiciones Reformatsky estándares (por ejemplo, en la presencia de a metal, tal como zinc o indio, y un α–haloéster **23-2** donde W^2 es halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o I) y R^z es un grupo alquilo C_{1-6}). El grupo halo W (por ejemplo, Cl, Br, o I) o pseudohalo (por ejemplo, OTf o OMs) de alcohol **23-3** puede ser convertido a un metal sustituido apropiado **23-4** (por ejemplo, M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, y una base, tal como acetato de potasio). El biciclo opcionalmente protegido (por ejemplo, P = acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, o p-

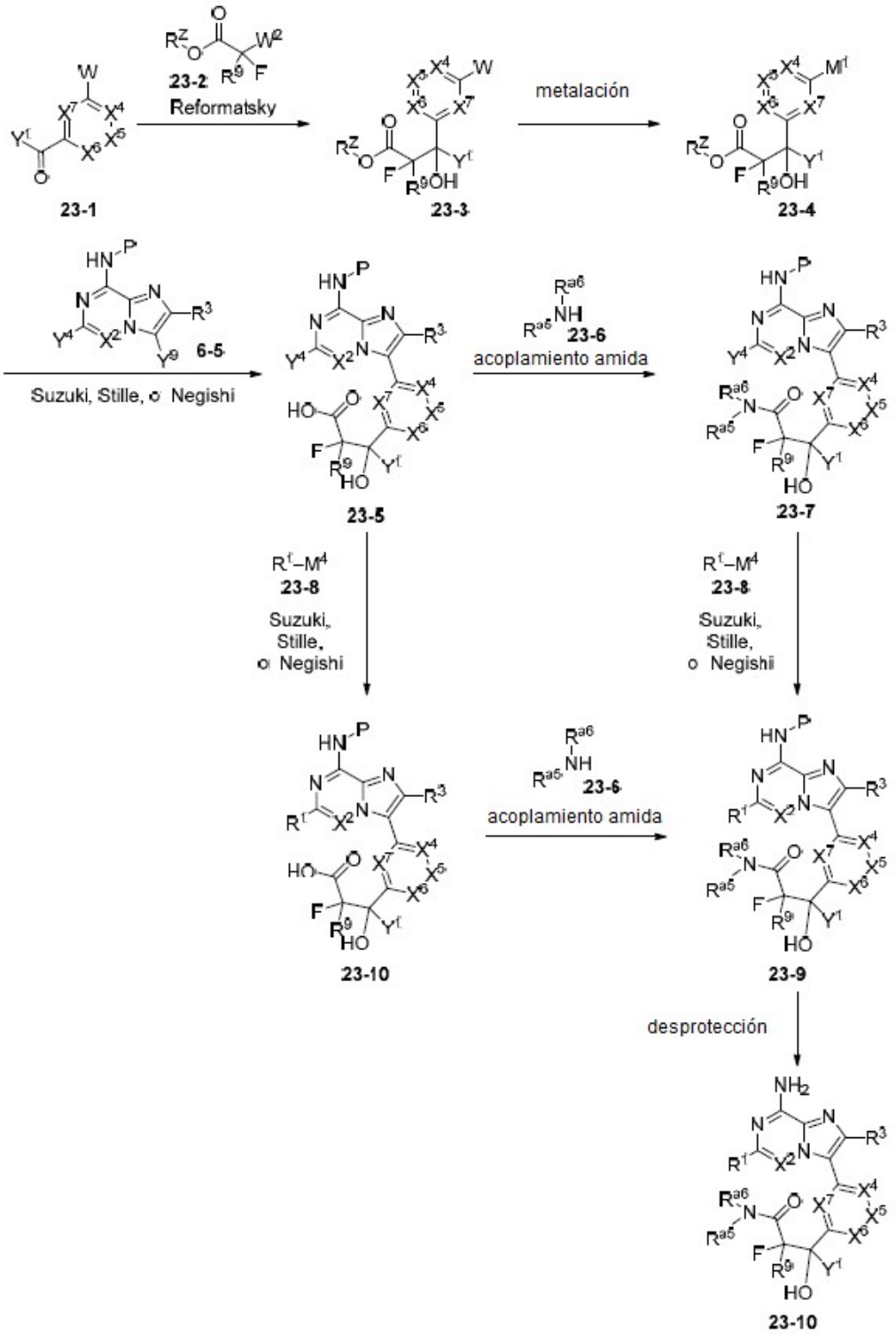
metoxibencilo) **6-5** puede ser acoplado con metal **23-4** bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano y una base (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **23-5**. En algunos casos, la hidrólisis subsecuente del éster ($-CO_2R^z$) bajo condiciones estándares (por ejemplo, en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio o un ácido tal como HCl o ácido trifluoroacético) puede ser requerida para dar el ácido **23-5**. El acoplamiento del ácido **23-5** con aminas **23-6** donde R^{a5} y R^{a6} puede ser independientemente R^a usando condiciones de acoplamiento amida estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio, y una base de amina, tal como *N*,*N*-diisopropiletilamina) puede proporcionar la amida **23-7**. El compuesto **23-7** puede ser acoplado con metal **23-8** bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la 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 (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la 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**.

Alternativamente, el compuesto **23-5** puede ser acoplado con metal **23-8** bajo condiciones Suzuki estándares (por ejemplo, en la 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 (por ejemplo, una base de carbonato)) o condiciones Stille estándar (por ejemplo, en

la presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) o condiciones Negishi estándar (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), para dar el compuesto **23-10**. El acoplamiento del ácido **23-10** con amina **23-6** usando condiciones de acoplamiento amida estándares (por ejemplo, en la presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio, y una base amina, tal como *N*,*N*-diisopropiletilamina) puede proporcionar la amida **23-9**.

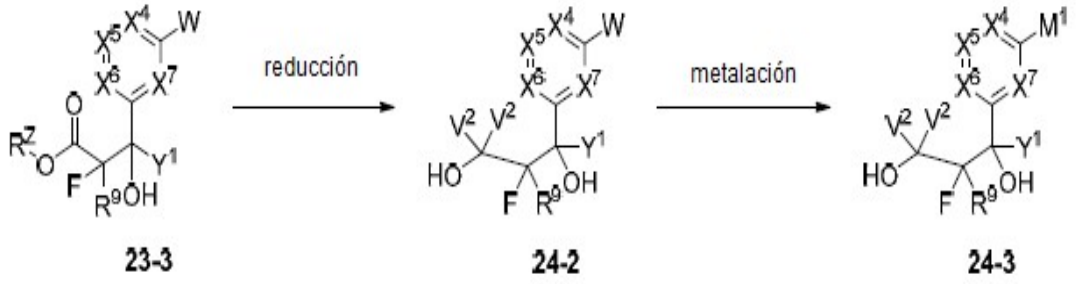
Después del acoplamiento, los grupos protectores opcionalmente elegidos pueden ser removidos bajo condiciones adecuadas para su remoción que son también compatibles con la funcionalidad presente en **23-9** (por ejemplo, exposición a HCl acuoso o ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto resultante **23-10**.

Esquema de reacción XXIII.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXIV**. El éster **23-3** donde W es un halógeno (*por ejemplo,* Cl, Br, o I) o pseudohalógeno (*por ejemplo,* OTf o OMs) puede ser reducido con un reactivo adecuado (por ejemplo, $NaBH_4$ o $NaBD_4$) para proporcionar el alcohol **24-2** donde V^2 puede ser H o D. El grupo W de **24-2** puede ser convertido a un metal apropiadamente sustituido **24-3** (*por ejemplo,* M^1 es $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K, $Sn(Bu)_3$, o Zn) bajo condiciones estándares (*por ejemplo,* en la presencia de un reactivo diboro tal como bis(pinacolato)diboro; una base, tal como acetato de potasio; y un catalizador de paladio, tal como dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio o bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano). Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios **24-3** usando los métodos descritos en los esquemas de reacción de la presente (por ejemplo, **Esquema de reacción I**).

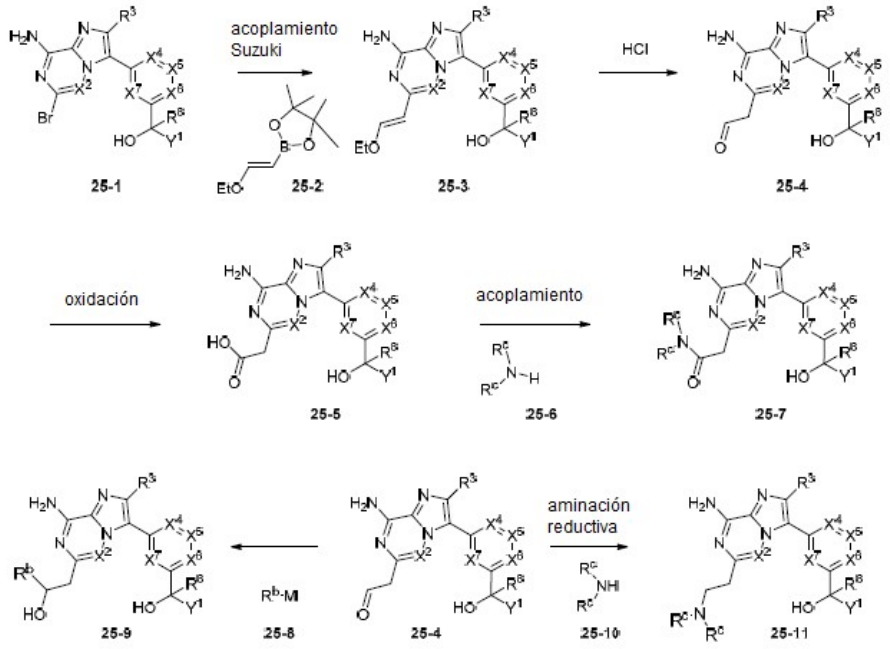
Esquema de reacción XXIV.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXV**. Por ejemplo, en bromuro 25-1 puede ser convertido a viniléter 25-3 bajo condiciones estándares para acoplamiento Suzuki o Negishi (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, y un organoborano u organozinc tal como 25-2). El viniléter 25-3 puede ser convertido a aldehído 25-4 bajo tratamiento de ácido (por ejemplo, en la presencia de HCl en THF). El aldehído 25-4 puede ser convertido a ácido carboxílico 25-5 bajo condición de

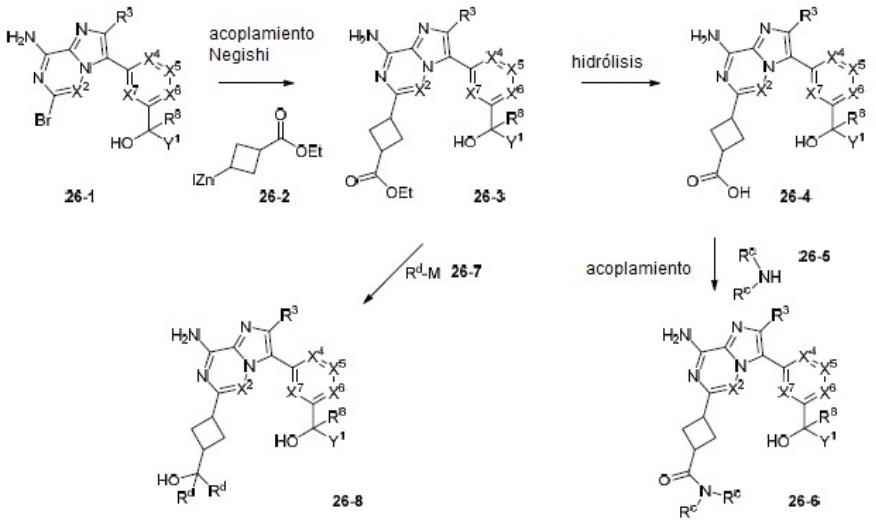
oxidación Pinnick estándar (por ejemplo, en la presencia de $NaClO_2$ y 2-metil-2-buteno). El ácido 25-5 puede ser convertido a amida 25-7 usando condiciones de síntesis de amida estándar (por ejemplo, el acoplamiento de 25-5 con amina 25-6 usando reactivo de acoplamiento tal como HATU). El aldehído 25-4 también puede ser convertido a alcohol 25-9 utilizando adición nucleofílica (por ejemplo, en la presencia de organomagnesio u organolito tal como reactivo Grignard). El aldehído 25-4 también puede ser convertido a amina 25-11 bajo condiciones estándares para aminación reductiva (por ejemplo, en la presencia de amina tal como 25-10, y agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$).

Esquema de reacción XXV.



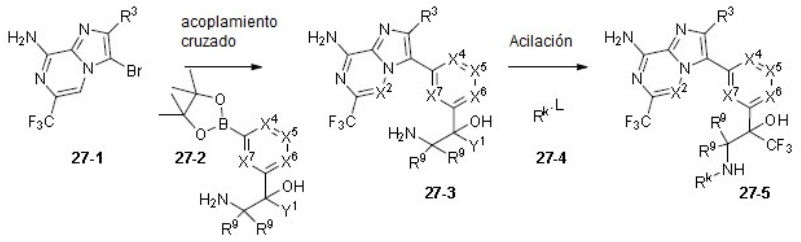
Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXVI**. Por ejemplo, el brouro **26-1** puede ser convertido a éster **26-3** bajo condiciones de acoplamiento Negishi (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), y un organozinc tal como **26-2**). El éster **26-3** puede ser convertido a ácido carboxílico **26-4** bajo condiciones de hidrólisis (por ejemplo, en la presencia de agua y base tal como LiOH). El ácido **26-4** puede ser convertido a amida **26-6** usando condiciones de síntesis de amida estándar (por ejemplo, acoplamiento de **26-5** con amina **26-6** usando reactivo de acoplamiento tal como HATU). El éster **26-3** también puede ser convertido a alcohol **26-8** utilizando adición nucleofílica (por ejemplo, en la presencia de organomagnesio u organolitio tal como reactivo Grignard).

Esquema de reacción XXVI.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema de reacción XXVII. Por ejemplo, el bromuro **27-1** puede ser convertido a amina **27-3** bajo condiciones estándares para acoplamiento Suzuki o Negishi (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, y un organoborano u organozinc tal como **27-2**). La amina **27-3** puede ser convertida a amida **27-5** usando condiciones de acilación estándar (por ejemplo, acoplamiento de amina **27-3** con un ácido carboxílico usando reactivo de acoplamiento tal como HATU).

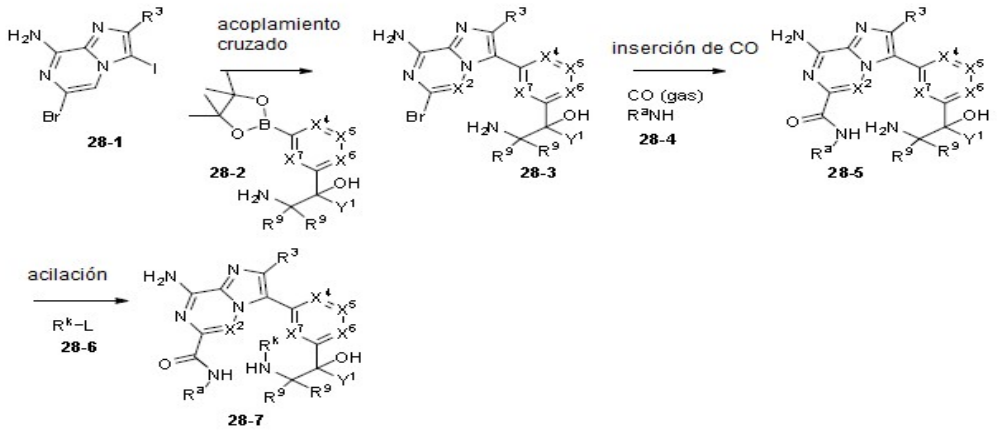
Esquema de reacción XXVII.



Los intermediarios para elaborar los compuestos proporcionados en la presente, pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXVIII**. Por ejemplo, el yoduro **28-1** puede ser convertido a bromuro de amino **28-3** bajo condiciones estándares para acoplamiento Suzuki o Negishi (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, y un organoborano u organozinc tal como **28-2**). El bromuro de amino puede ser convertido a amida de amino **28-5** bajo condiciones de carbonilación (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, monóxido de carbono, y amina **28-4**). La amida amino **28-5** puede ser convertida a bis-amida **28-7** usando condiciones de síntesis de amida estándar (por ejemplo, acoplamiento de **28-5** con ácido carboxílico **28-6** usando reactivo de acoplamiento tal como HATU). La amida amino **28-5** puede ser convertida a amida **28-7** usando condiciones de acilación

estándares (por ejemplo, acoplamiento de amina **4-5** con un ácido carboxílico usando reactivo de acoplamiento tal como HATU).

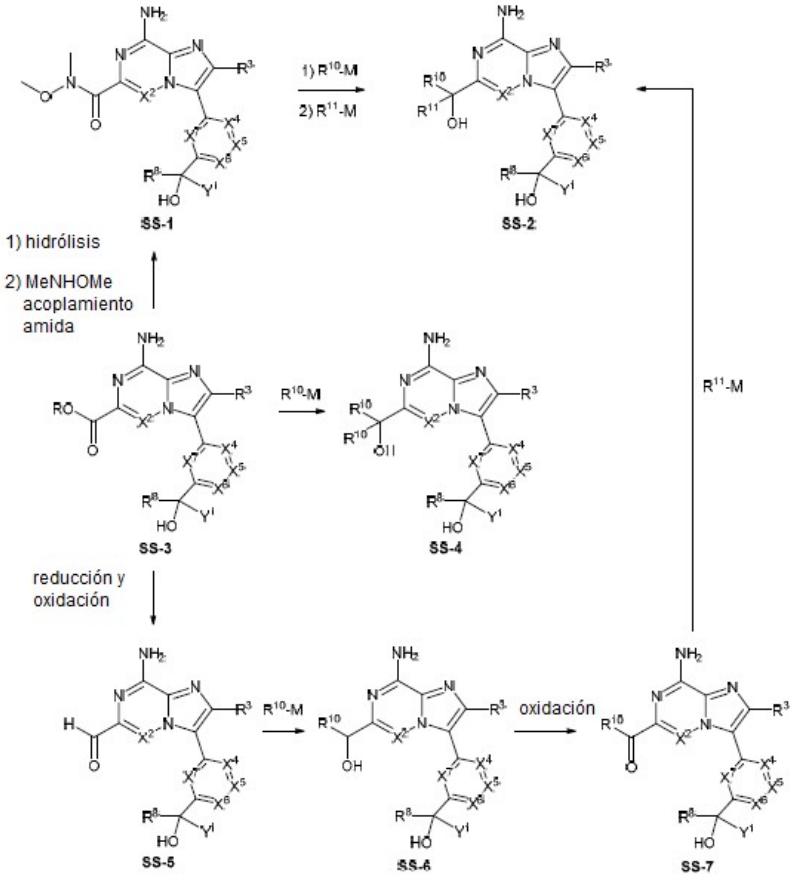
Esquema de reacción XXVIII.



Los compuestos de Fórmula **(I)** en donde R^1 es un alquilo hidroxilo-sustituido pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXIX**. El éster **SS-3** puede ser hidrolizado bajo condiciones estándares para hidrólisis (por ejemplo, LiOH o NaOH en agua con un cosolvente tal como THF o MeOH) para proporcionar un ácido carboxílico, el cual puede ser acoplado con *N*,*O*-dimetil hidroxilamina bajo condiciones de acoplamiento amida estándares (por ejemplo, HATU y *N*,*N*-diisopropiletilamina) para proporcionar la amida Weinreb **SS-1**. La amida Weinreb **SS-1** se puede hacer reaccionar con dos diferentes nucleófilos secuencialmente (por ejemplo, R^{10}-M y R^{11}-M son reactivos Grignard o reactivos de alquil litio) para proporcionar **SS-2**. Alternativamente, la reacción de **SS-3** con un exceso de un reactivo nucleofílico (R^{10}-M) puede proporcionar **SS-4** en donde ambos grupos R (R^{10}) son los mismos. Otro método para preparar **SS-2** en donde R^{10} y R^{11} son diferentes, se muestra en el **Esquema de reacción XXIX**. El éster **SS-3** puede ser convertido en un aldehído por reducción al alcohol usando un reactivo de reducción adecuado (por ejemplo, $LiAlH_4$), seguido por oxidación (por ejemplo, con periodinano Dess-Martin) al aldehído **SS-5**. El

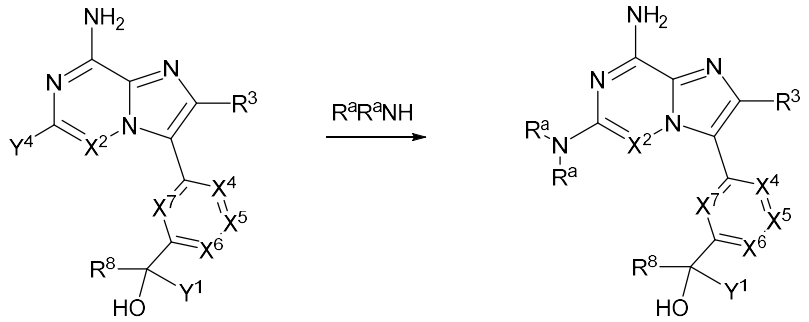
aldehído **SS-5** puede ser tratado con un nucleófilo adecuado, R^{10}-M para proporcionar el alcohol secundario, **SS-6**. El alcohol **SS-6** puede ser oxidado a la cetona **SS-7** (por ejemplo, con periodinano Dess-Martin), el cual puede ser tratado con un segundo nucleófilo, R^{11}-M, para proporcionar **SS-2**. En algunas modalidades, R^{10} y/o R^{11} son independientemente R^a.

Esquema de reacción XXIX.



Los compuestos de Fórmula **(I)** en donde R^1 es un heterociclo N-ligado pueden ser preparados como se muestra en el **Esquema de reacción XXX**. El intermediario **SS-II-1**, en donde Y^4 es un grupo saliente adecuado tal como halógeno (por ejemplo, Cl o Br) se puede hacer reaccionar con una amina (R^aR^aNH, donde cada R^a es seleccionado independientemente) bajo condiciones S_NAr (por ejemplo, calentamiento en la presencia de base, tal como Cs_2CO_3), para proporcionar el compuesto **SS-II-2**.

Esquema de reacción XXX.



Las reacciones para preparar los compuestos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en solventes adecuados los cuales pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las cuales las reacciones se llevan a cabo, (por ejemplo, temperaturas las cuales pueden variar a partir de la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente). Una reacción dada se puede llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los solventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden ser seleccionados por el experto en la técnica.

Las expresiones, “temperatura ambiente” o “temperatura ambiental”, o “ta” como se usa en la presente, se entienden 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 la cual la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una

temperatura desde aproximadamente 20 ºC hasta aproximadamente 30 ºC.

La preparación de los compuestos descritos en la presente puede involucrar la protección y la desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados, pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Las reacciones pueden ser monitoreadas de conformidad con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectroscopia de masas de cromatrografía líquida (LCMS), o cromatografía de capa delgada (TLC). Los compuestos pueden ser purificados por aquellos expertos en la técnica por una variedad de métodos, que incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía de sílice de fase normal.

Métodos de Uso

Los compuestos, sales o estereoisómeros de los mismos descritos en la presente inhiben la actividad de la cinasa PI3Kγ. Por consiguiente, los compuestos, sales o estereoisómeros descritos en la presente pueden ser usados en los métodos para inhibir la cinasa PI3Kγ poniendo en contacto la cinasa con cualquiera o más de los compuestos, sales, o composiciones descritas en la presente. En algunas modalidades, los compuestos o sales pueden ser usados en los métodos para inhibir la actividad de PI3Kγ en un individuo/paciente en necesidad de la inhibición administrando una cantidad efectiva de un compuesto o sal descrita en la presente. En algunas modalidades, la modalidad es inhibición. En algunas modalidades, el contacto

es *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto es *ex vivo*. Ventajosamente, los compuestos como se describe en la presente demuestran mejor eficacia y perfiles de seguridad y toxicidad favorables en estudios de animales.

En algunas modalidades, la PI3Kγ incluye una mutación. Una mutación puede ser un reemplazo de un aminoácido por otro, o una supresión de uno o más aminoácidos. En tales modalidades, la mutación puede estar presente en el dominio cinasa de la PI3Kγ.

En algunas modalidades, el compuesto o sal inhibe además a PI3Kδ.

Los compuestos o sales descritos en la presente pueden ser selectivos. Por “selectivo” significa que el compuesto se une a, o inhibe a PI3Kγ con mayor afinidad o potencia, respectivamente, comprado con al menos otra cinasa. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción son inhibidores selectivos de PI3Kγ sobre PI3Kδ, PI3Kα, y PI3Kβ. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción son inhibidores selectivos de PI3Kγ sobre PI3Kα y PI3Kβ. En algunas modalidades, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, a o 20-veces sobre la PI3Kδ como se mide por los ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la selectividad puede ser probada a la concentración de ATP de 2 μM de cada enzima. En algunas modalidades, la selectividad de los compuestos de la descripción puede ser determinada por ensayos celulares asociados con la actividad de la cinasa PI3K particular.

Otro aspecto de la presente descripción pertenece a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la cinasa PI3Kγ en un individuo (*por ejemplo,* paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de uno o más compuestos de la presente descripción o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad o trastorno asociado a PI3Kγ puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directamente o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la PI3Kγ, que incluye niveles de sobre expresión y/o actividad anormal.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmune, cáncer, enfermedad cardiovascular, o enfermedad neurodegenerativa.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), melanoma, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer hepático, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer del útero, cáncer renal, cáncer gástrico, o sarcoma. En algunas modalidades, el sarcoma es tumor de Askin, sarcoma botroides, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, orteosarcoma, sarcoma de parte blanda alveolar, angiosarcoma, cistosarcoma filodes, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor desmoide, tumor de células redondas pequeñas desmoplásicas, sarcoma epitelioide, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfosarcoma, tumor de envoltura del nervio periférico maligno (MPNST), neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial o sarcoma pleyomórfico no diferenciado.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es mesotelioma o adrenocarcinoma. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es mesotelioma. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es adrenocarcinoma.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es leucemia mieloide aguda (por ejemplo, leucemia mielocítica aguda), linfoma linfocítico pequeño, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), linfoma de células T cutáneas, leucemia linfocítica granular grande, neoplasma de células-T maduras (periféricas) (PTCL), linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL), o linfoma linfoblástico. En algunas modalidades, the neoplasma de células-T maduras (periféricas) (PTCL) es leucemia prolinfocítica, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia de células NK

agresivas, micosis fungoides/síndrome Sezary, linfoma de células grandes naplásicas (tipo de célula T), linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma/leucemia de células T de adulto, o linfoma de células T angioinmunoblásicas. En algunas modalidades, el linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL) es ALCL sistémico o ALCL cutáneo primario.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es linfoma Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células Manto, linfoma linfocítica pequeña, linfoma folicular, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, macroglobulinemia, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), linfoma de células B grandes mediastinal (tímico), granulomatosis linfomatoide, linfoma de zona marginal esplénica, linfoma de efusión primaria, linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de células de plasma, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gamopatía monoclonal de significancia no determinada (MGUS), o linfoma de células B grandes difusas.

Las MDSC (células supresoras derivadas de mieloide) son un grupo heterogéneo de células inmunes a partir del linaje mieloide (una familia de células que se origina de las células troncales de la médula ósea). Las MDSC se expanden fuertemente en situaciones patológicas tales como cáncer e infecciones crónicas, como un resultado de una hematopoyesis alterada. Las MDSCs son discriminadas de otros tipos de células mieloides en las cuales poseen fuertes actividades inmunosupresoras en lugar de propiedades inmunoestimuladoras. Similar a otras células mieloides, las MDSCs interactúan con otros tipos de células inmunes que incluyen células T, células dendríticas, macrófagos y células asesinas naturales para regular sus funciones. En algunas modalidades, los compuestos, etc. descritos en la presente, pueden ser usados en métodos relacionados con tejido de cáncer (por ejemplo, tumores) con alta infiltración de MDSCs, que incluyen tumores sólidos con alto nivel basal de macrófagos

y/o infiltración de MDSC.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es linfoma Burkitt, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células Manto, linfoma linfocítica pequeña, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de zona marginal extranodal, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia prolinfocítica, leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), linfoma de células B grandes mediastinal (tímico), granulomatosis linfomatoide, linfoma de zona marginal esplénica, linfoma de efusión primaria, linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de células de plasma, plasmacitoma extramedular, mieloma latente (también conocido como mieloma asintomático), gamopatía monoclonal de significancia no determinada (MGUS), o linfoma de células B grandes difusas.

En algunas modalidades, el linfoma no Hodgkin (NHL) es NHL recidivante, NHL refractario, NHL folicular recurrente, NHL indolente (iNHL), o NHL agresivo (aNHL).

En algunas modalidades, el linfoma de células B grandes difusas es linfoma de células B grandes difusas similares a células B activadas (ABC), o linfoma de células B grandes difusas (GCB) de células B centrales germinales.

En algunas modalidades, el linfoma Burkitt es linfoma Burkitt endémico, linfoma Burkitt esporádico, o linfoma similar a Burkitt.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, alergia por asma (*por ejemplo,* rinitis alérgica), pancreatitis, psoriasis, anafilaxis, glomerulonefritis, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), trombosis, meningitis, encefalitis, retinopatía diabética, hipertrofia prostática benigna, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, osteoartritis, restenosis, o aterosclerosis.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es hipertrofia cardiaca, disfunción

de miocito cardiaco, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, presión sanguínea elevada, isquemia, reperfusión isquémica, vasoconstricción, anemia (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, o anemia de células rojas puras), infección bacteriana, infección viral, rechazo al injerto, enfermedad renal, fibrosis por choque anafilático, atrofia del músculo esqueleto, hipertrofia del músculo esqueleto, angiogénesis, sepsias, enfermedad del injerto contra hospedero, transplante alogeneico o xenogeneico, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, trombocitopenia púrpura idiopática (ITP), fibrosis pulmonar idiopática, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, nefritis por lupus, pénfigo, o nefropatía membranosa.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es hipertrofia cardiaca, disfunción de miocito cardiaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), presión sanguínea elevada, isquemia, reperfusión isquémica, vasoconstricción, anemia (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, o anemia de células rojas puras), infección bacteriana, infección viral, rechazo al injerto, enfermedad renal, fibrosis por choque anafilático, atrofia del músculo esqueleto, hipertrofia del músculo esqueleto, angiogenesis, sepsias, rechazo al injerto, glomeruloesclerosis, fibrosis renal progresiva, trombocitopenia púrpura idiopática (ITP), anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, lupuseritematoso sistémico, nefritis por lupus, pénfigo, o nefropatía membranosa.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer, trauma del sistema nervioso central, o apoplejía.

En algunas modalidades, la trombocitopenia púrpura idiopática (ITP) es ITP recidivante o ITP refractaria.

En algunas modalidades, las vasculitis es enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), arteritis de Takayasu, enfermedad de Buerger (tronboangiitis obliterans), vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis de crioglobulinemia mezclada (esencial o inducida por el virus de la hepatitis

C (HCV)), Henoch-Schönlein púrpura (HSP), vasculitis por hipersensibilidad, poliangiitis microscópica, granulomatosis de Wegener, o vasculitis sistémica asociada al anticuerpo (AASV) por citoplasma anti-neutrófilo (ANCA).

La presente descripción proporciona además, un compuesto descrito en la presente, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

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

Como se usa en la presente, el término “poner en contacto” se refiere a llevar en conjunto las porciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” una PI3K con un compuesto de la descripción incluye la administración de un compuesto de la presente descripción a un individuo o paciente, tal como aun humano, que tiene una PI3K, así como también, por ejemplo, introducir un compuesto de la descripción en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la PI3K.

Se cree que los compuestos de la presente descripción como se proporciona en la presente (*por ejemplo,* compuestos de Fórmula (I), o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables) o cualquiera de las modalidades de los mismos, pueden poseer perfil farmacológico satisfactorio y prometedoras propiedades biofarmacéuticas, tales como perfil toxicológico, metabolismo y propiedades farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las propiedades biofarmacéuticas apropiadas están dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica, *por ejemplo,* determinación de citotoxicidad en células o inhibición de ciertos objetivos o canales para determinar la citotoxicidad potencial.

Como se usa en la presente, el término “individuo”, o “paciente”, usado intercambiablemente, se refiere a cualquier individuo, que incluye mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas,

ovejas, caballos, o primates, y muy preferiblemente humanos.

Como se usa en la presente, la frase “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente farmacéutico o compuesto activo que provoca la respuesta medicinal o biológica que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro especialista.

Como se usa en la presente, el término “tratar” o “tratamiento” puede referirse a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo quién está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología)); y (2) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo quién está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como reducir la severidad de la enfermedad.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades referidas en la presente; *por ejemplo,* prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo quién puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero no experimenta o presenta aún la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias de Combinación

I. Terapias de punto de comprobación inmune

En algunas modalidades, los inhibidores de PI3Kγ proporcionados en la presente pueden ser usados en combinación con uno o más inmune inhibidores de punto de comprobación para el tratamiento de cáncer como se describe en la presente. En una modalidad, la combinación con uno o más inhibidores inmunes de punto de comprobación como se describe en la presente puede ser usada para el tratamiento

de melanoma. Los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con uno o más inhibidores inmunes de punto de comprobación. Inhibidores inmunes de punto de comprobación ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de punto de comprobación inmune tales 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 modalidades, la molécula de punto de comprobación inmune es una molécula de punto de comprobación estimuladora seleccionada a partir de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula de punto de comprobación inmune es una molécula de punto de comprobación inhibidora seleccionada a partir de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción proporcionados en la presente pueden ser usados en combinación con uno o más agentes seleccionados a partir de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas modalidades, los inhibidores de PI3Kγ proporcionados en la presente pueden ser usados en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de comprobación inmune, por ejemplo, OX40, CD27, OX40, GITR, y CD137 (también conocida como 4-1BB).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1, o anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, 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 modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En

algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) incluyen terapéuticos de anticuerpo tales como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab)

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. En algunas modalidades, el anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, o CP-675,206.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525, o INCAGN2385.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453, o TSR-022.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas modalidades, el anticuerpo es anti-GITR TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, o MEDI1873.

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune es un inhibidor de CD20, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

Los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGFβ.

En algunas modalidades, los inhibidores de PI3Kγ proporcionados en la presente pueden ser usados en combinación con uno o más inhibidores enzimáticos metabólicos. En algunas modalidades, el inhibidor enzimático metabólico es un inhibidor de IDO1, TDO, o arginasa. Ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196.

Como se proporciona completamente, los compuestos, inhibidores, agentes adicionales, etc., pueden ser combinados con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

II. Terapias de Cáncer

El crecimiento y supervivencia de células de cáncer puede ser impactado por trayectorias de señalización múltiple. De este modo, es útil combinar diferentes inhibidores de enzima/proteína/receptor, que presentan diferentes preferencias en los objetivos los cuales modulan las actividades de, para tratar tales condiciones. Dirigir más de una trayectoria de señalización (o más de una molécula biológica involucrada en una trayectoria de señalización dada) puede reducir la probabilidad de originar resistencia al fármaco en una población celular, y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con uno o más de otros inhibidores de la enzima/proteína/receptor o uno o más terapias para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer. Ejemplos de enfermedades e indicaciones tratables con terapias de combinación incluyen aquellas como se describe en la presente. Ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, tales como cánceres en sangre.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, esteroides, inmunosupresivos, agentes de oncología inmune, inhibidores de enzima metabólica, inhibidores del receptor de quimiocina, e inhibidores de fosfatasa, así como también terapias dirigidas tales como inhibidores de cinasa Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO 2006/056399. Otros agentes tales como anticuerpos terapéuticos pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas a PI3K. Uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden ser administrados a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Por ejemplo, los compuestos como se describen en la presente pueden ser combinados con uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento

de cáncer y otras enfermedades o trastornos descritos en la presente: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, 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. Ejemplos no limitantes de inhibidores que pueden ser combinados con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades y trastornos descritos en la presente incluyen un inhibidor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, INCB54828, INCB62079 y INCB63904), un inhibidor JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor IDO (por ejemplo, epacadostat, NLG919, o BMS-986205), un inhibidor LSD1 (por ejemplo, INCB59872 y INCB60003), un inhibidor TDO, un inhibidor PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 y INCB50465), un inhibidor Pim, un inhibidor CSF1R, un receptor de tirosinas cinasas TAM (Tyro-3, Axl, y Mer), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) tal como un inhibidor HDAC8, un inhibidor de angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, inhibidores de miembros de la familia extra terminal y bromo (por ejemplo, inhibidores del bromodominio o inhibidores BET tales como INCB54329 y INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto o sal descrito en la presente es administrado con un inhibidor de PI3Kδ. En algunas modalidades, el compuesto o sal descrito en la presente es administrado con un inhibidor JAK. En algunas modalidades, el compuesto o sal descrito en la presente es administrado con un inhibidor JAK1 o JAK2 (por ejemplo, baricitinib o ruxolitinib). En algunas modalidades, el compuesto o sal descrito en la presente es administrado con un inhibidor JAK1. En algunas modalidades, el compuesto o sal descrito en la presente es administrado con un inhibidor JAK1, el cual es selectivo sobre JAK2.

Los anticuerpos ejemplares para uso en terapias de combinación incluyen pero no se

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

Uno o más de los siguientes agentes pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente descripción y son presentados como una lista no limitante: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxótero, taxol, etopósido, irinotecano, camptostar, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), anticuerpos a EGFR, intrón, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, pipobromano, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATIN™ (oxaliplatino), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17.alfa.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprólido, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafino, droloxafino, hexametilmelamina, avastina, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetano), TRISENOX™ (trióxido arsénico), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfímero, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamina, melfalano, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225 (cetuximab), Campath, (alemtuzumab), clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y

MDL-101,731.

Los compuestos de la presente descripción pueden además ser usados en combinación con otros métodos para tratar cánceres, por ejemplo por quimioterapia, terapia de irradiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento de citocina (por ejemplo, interferonas, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia por CRS-207, vacuna de cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia de células T adoptivas, agonistas del receptor Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolótica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, que incluyen talidómido o inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más fármacos anti-cancerígenos, tales como quimioterapéuticos. Quimioterapéuticos ejemplares incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoina, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, etopósido fosfato, etopósido, exemestano, fentanilo citrato, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gencitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferónn alfa 2a, irinotecano, ditosilato de lapatinib, lenalidómido, letrozol, leucovorina, acetato de leuprólido, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, olapariboxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazina, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, estreptozocina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidómido,

tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoina, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib, y zoledronato.

Ejemplos adicionales de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (*por ejemplo,* bortezomib), talidómido, revlimid, y agentes que dañan el ADN tales como melfalano, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

Esteroides ejemplares incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Inhibidores de Bcr-Abl ejemplares incluyen imatinib mesilato (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib, y ponatinib, y sales farmacéuticamente aceptables. Otros inhibidores de Bcr-Abl adecuados ejemplares incluyen los compuestos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en la Patente Estadounidense No. 5,521,184, WO 04/005281, y Serie Estadounidense No. 60/578,491.

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

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

Inhibidores de FAK adecuados ejemplares incluyen VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, y GSK2256098, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros

inhibidores de FAK adecuados ejemplares 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.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden ser usados en combinación con uno o más de otros inhibidores de cinasa que incluyen imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de cinasa.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden ser usados en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, y pueden mejorar las respuestas del tratamiento comparadas con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden ser usados en combinación con un quimioterapéutico proporcionado en la presente. Por ejemplo, agentes farmacéuticos adicionales usados en los tratamientos de mieloma múltiple, pueden incluir, sin limitación, melfalano, melfalano más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Agentes adicionales usados además en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. En algunas modalidades, el agente es un agente de alquilación, un inhibidor de proteosoma, un corticosteroide, o un agente inmunomodulador. Ejemplos de un agente de alquilación incluyen ciclofosfamida (CY), melfalano (MEL), y bendamustina. En algunas modalidades, el inhibidor de proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas modalidades, el agente inmunomodulador es lenalidómido (LEN) o pomalidómido (POM). Los efectos aditivos o sinergísticos son resultados deseables de combinación de un inhibidor de PI3K de la presente descripción con un agente adicional.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden ser usados en combinación con un inhibidor de JAK o PI3Kδ.

Los agentes pueden ser combinados con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con uno o más de otros inhibidores o una o más terapias para el tratamiento de infecciones. Ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas o infecciones parasitarias.

En algunas modalidades, un corticosteroide tal como dexametasona es administrado a un paciente en combinación con los compuestos de la descripción donde la dexametasona es administrada intermitentemente contrario a continuamente.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden ser combinados con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos, y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas estimulantes inmunes. Ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que pueden ser usados incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden ser usados en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento de cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales son transducidas para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas tumorales incluyen las proteínas a partir de virus implicados en cánceres humanos tales como Virus del Papiloma Humano (HPV), Virus

de la Hepatitis (HBV y HCV) y Virus del Sarcoma del Herpes de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con antígeno específico del tumor tal como proteínas de choque de calor aisladas a partir de tejido tumoral mismo. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden ser combinados con inmunización de células dendríticas para activar respuestas anti-tumorales potentes.

Los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma a células tumorales. Los compuestos de la presente descripción también pueden ser combinados con péptidos macrocíclicos que activan sensibilidad inmune del hospedero.

En algunas modalidades adicionales, las combinaciones de los compuestos de la descripción con otros agentes terapéuticos pueden ser administradas a un paciente previo a, durante, y/o después de un transplante de médula ósea o transplante de células troncales. Los compuestos de la presente descripción pueden ser usados en combinación con transplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden ser usados en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmune a patógenos, toxinas y auto antígenos. Ejemplos de patógenos para los cuales este procedimiento terapéutico puede ser particularmente útil, incluyen patógenos para los cuales existe vacuna actualmente no efectiva, o patógenos para los cuales las vacunas convencionales son menos que completamente efectivas. Estas incluyen, pero no se limitan a, HIV, Hepatitis (A, B, & C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, *Staphylococcus*

aureus, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Los virus que causan infecciones tratables por los métodos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus Epstein Barr), flavivirus, ecovirus, rhinovirus, virus coxsackie, cornovirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubeola, parvovirus, virus de vacuna, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus molusco, virus de la polio, virus de rabia, virus JC y virus de encefalitis arboviral.

Las bacterias patogénicas que causan infecciones tratables por los métodos de la descripción incluyen, pero no se limitan a, clamidias, bacterias rickettsiales, micobacterias, bacterias estafilocóccicas, estreptocócicas, neumocóccicas, meningocóccicas, y conocóccicas, bacterias de klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, diphtheria, salmonella, bacilli, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, plaga, leptospirosis, y enfermedad de Lyme.

Los hongos patogénicos que causan infecciones tratables por los métodos de la descripción incluyen, pero no se limitan a, Cándida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (fumigatus, niger, etc.), *Genus Mucorales* (mucor, absidia, rhizophus), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* y *Histoplasma capsulatum*. Los parásitos patogénicos que causan infecciones tratables por los métodos de la descripción incluyen, pero no se limitan a, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleriafowleri*, *Acanthamoeba sp., Giardia lambia*, *Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi*, y *Nippostrongylus brasiliensis*.

Los métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos se conocen por aquellos expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), la descripción de la cual se incorpora en la presente por referencia como se expone en su totalidad.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación

Cuando se emplean como farmacéuticos, los compuestos de la descripción pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden ser preparadas en una manera conocida en la técnica farmacéutica, y pueden ser administradas por una variedad de rutas, dependiendo de si el tratamiento local o sistémico es deseado y sobre el área que será tratada. La administración puede ser tópica (que incluye transdermal, epidermal, oftálmica y a membranas mucosas que incluyen suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*por ejemplo,* por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, inyección o infusión intramuscular intraperitoneal; o intracraneal, *por ejemplo,* intratraqueal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en la forma de una dosis de bolo único, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdermal, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta descripción también incluye composiciones farmacéuticas las cuales contienen, como el ingrediente activo, el compuesto de la descripción o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más portadores

farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas modalidades, la composición es adecuada para administración tópica. En la elaboración de las composiciones de la descripción, el ingrediente activo es típicamente mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o se encierra dentro de tal portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, grageas, sobres, pastillas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede ser molido para proporcionar el tamaño de partícula apropiado previo a la combinación con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño de partícula de menos de 200 malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ser ajustado por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, *por ejemplo,* aproximadamente 40 malla.

Los compuestos de la descripción pueden ser molidos usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de tableta y otros tipos de formulación. Finalmente preparaciones divididas (nanopartículas) de los compuestos de la descripción pueden ser preparados por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase Solicitud Internacional No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agar,

jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes preservativos tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la descripción pueden ser formuladas para así proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1000 mg (1 g), más usualmente aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discreta adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico adecuado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción contienen desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Uno que tiene habilidad ordinaria en la técnica apreciará que estas composiciones incluidas contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10, aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15, aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20, aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25, aproximadamente 25 hasta aproximadamente 30, aproximadamente 30 hasta aproximadamente 35, aproximadamente 35 hasta aproximadamente 40, aproximadamente 40 hasta aproximadamente 45, o aproximadamente 45 hasta aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción contienen desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Uno que tiene habilidad ordinaria en la técnica apreciará que estas composiciones incluidas contienen aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100, aproximadamente 100 hasta

aproximadamente 150, aproximadamente 150 hasta aproximadamente 200, aproximadamente 200 hasta aproximadamente 250, aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300, aproximadamente 350 hasta aproximadamente 400, o aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción contienen desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Uno que tiene habilidad ordinaria en la técnica apreciará que estas composiciones incluidas contienen aproximadamente 500 hasta aproximadamente 550, aproximadamente 550 hasta aproximadamente 600, aproximadamente 600 hasta aproximadamente 650, aproximadamente 650 hasta aproximadamente 700, aproximadamente 700 hasta aproximadamente 750, aproximadamente 750 hasta aproximadamente 800, aproximadamente 800 hasta aproximadamente 850, aproximadamente 850 hasta aproximadamente 900, aproximadamente 900 hasta aproximadamente 950, o aproximadamente 950 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

Las dosificaciones similares pueden ser usadas de los compuestos descritos en la presente en los métodos y usos de la descripción.

El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio intervalo de dosificación y es en general administrado en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto actualmente administrado usualmente será determinado por un especialista, de conformidad con las circunstancias relevantes, que incluyen la condición que será tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto actual administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente descripción. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación

como homogéneas, el ingrediente activo es típicamente dispersado uniformemente a través de la composición de manera que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosificación unitaria igualmente efectiva tales como tabletas, píldoras, y cápsulas. Esta preformulación sólida es entonces subdividida en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene desde, por ejemplo, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente descripción.

Las tabletas o píldoras de la presente descripción pueden ser recubiertas o de otro modo formadas en compuesto para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, el último está en la forma de una envoltura sobre el anterior. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica la cual sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto en el duodeno o ser retardado en la liberación. Una variedad de materiales pueden ser usados para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser incorporadas para administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de maní, así como también elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes 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 describen *anteriormente*. En

algunas modalidades, las composiciones son administradas por la ruta respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas indirectamente a partir del dispositivo nebulizante o el dispositivo nebulizante puede ser unido a una máscara facial, carpa, o máquina de respiración a presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo, pueden ser administradas oralmente o nasalmente a partir de dispositivos los cuales suministran la formulación en una manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas modalidades, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrofóbicos seleccionados a partir de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilen alquiléter, propilenglicol, Vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden ser a base de agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, glicerinmonoestearato, PEG-glicerinmonoestearato y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden ser formulados usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa, y similares. En algunas modalidades, 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 descripción. Las formulaciones tópica pueden ser adecuadamente envasadas en tubos de, por ejemplo, 100g los cuales son opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra condición de la piel.

La cantidad del compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, 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 pueden ser administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar

o al menos parcialmente detener los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosificaciones efectivas dependerán de la condición de enfermedad siendo tratada así como también por el juicio del especialista que atiende dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas administradas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas por técnicas de esterilización convencional, o pueden ser filtradas estéril. Las soluciones acuosas pueden ser envasadas para uso como tal, o liofilizadas, la preparación liofilizada es combinada con un portador acuoso estéril previo a la administración. El pH de las preparaciones del compuesto típicamente será entre 3 y 11, más preferiblemente desde 5 hasta 9 y muy preferiblemente desde 7 hasta 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores resultará en la formulación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente descripción puede variar de conformidad con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del especialista que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la descripción en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores que incluyen dosificación, características químicas (*por ejemplo,* hidrofobicidad), y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la descripción pueden ser proporcionados en una solución amortiguadora fisiológica acuosa contiene aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10% en p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son desde aproximadamente 1 µg/kg hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es desde aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probablemente dependiente de tales variables como el tipo y extensión del progreso de la enfermedad o trastorno, el estado de salud total del paciente particular, la eficacia

biológica relativa del compuesto seleccionado, formulación del excipiente, y su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapolados a partir de curvas de respuesta de dosis derivadas de sistemas de prueba de modelo animal o *in vitro*.

Las composiciones de la descripción pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto anti-inflamatorio, o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se listan en la presente.

Compuestos Etiquetados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos etiquetados de la descripción (radio-etiquetado, etiquetado fluorescente, etc.) que podría ser útil no solamente en las técnicas de imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejido, que incluyen humano, y para identificar ligando PI3K por inhibición de unión de un compuesto etiquetado. La sustitución de uno o más de los átomos de los compuestos de la presente descripción también puede ser útil para generar ADME diferenciado (Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción). Por consiguiente, la presente descripción incluye ensayos de PI3K que contienen tales compuestos etiquetados o sustituidos.

La presente descripción incluye además, compuestos de la descripción isotópicamente etiquetados. Un compuesto “isotópicamente” o “radio-etiquetado” es un compuesto de la descripción donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (*es decir,* que se origina naturalmente). Los radionúclidos adecuados que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente descripción incluyen pero no se limitan a ^{2}H (también escrito como D para deuterio), ^{3}H (también descrito como T para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente descripción puede ser reemplazado por átomos de deuterio (*por ejemplo,* uno o más átomos de

hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} de Fórmula (I) puede ser opcionalmente sustituido con átomos de deuterio, tal como $–CD_3$ siendo sustituido por $–CH_3$). En algunas modalidades, los grupos alquilo de las Fórmulas descritas (por ejemplo, Fórmula (I), (II), etc.), pueden ser perdeuterados.

Uno o más átomos constituyentes de los compuestos aquí presentados pueden ser reemplazados o sustituidos con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto aquí presentado pueden ser reemplazados o sustituidos por deuterio (*por ejemplo,* uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} pueden ser reemplazados por átomos de deuterio, tal como $–CD_3$ siendo sustituido por $–CH_3$). En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, o 1-6 átomos de deuterio. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno en un compuesto pueden ser reemplazados o sustituidos por átomos de deuterio.

En algunas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de cualquiera de los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o grupos enlazantes alquilo C_{1-6}, alquileno, alquenileno, y alquinileno, como se describe en la presente, son cada uno opcionalmente reemplazados por un átomo de deuterio.

Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos se conocen en la técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Los compuestos isotópicamente etiquetados pueden ser usados en varios estudios tales como espectroscopia de NMR, experimentos de metabolismo, y/o ensayos.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida útil *in vivo* incrementada, o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferido 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 del metabolismo puede proporcionar una o más de las ventajas terapéuticas.

El radionúclido que es incorporado en los presentes compuestos radio-etiquetados dependerá de la aplicación específica de tal compuesto radio-etiquetado. Por ejemplo, para etiquetado de PI3K *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I o ^{35}S pueden ser útiles. Para aplicaciones de radio-imagen ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br pueden ser útiles.

Se entiende que un “radio-etiquetado” o “compuesto etiquetado” es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas modalidades el radionúclido se selecciona a partir del grupo que consiste de ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

La presente descripción puede incluir además, métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos de la descripción. Los métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto ordinario en la técnica fácilmente reconocerá los métodos aplicables para los compuestos de la descripción.

Un compuesto etiquetado de la descripción puede ser usado en ensayos de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (*es decir,* compuesto de prueba) el cual es etiquetado puede ser evaluado por su capacidad para unirse a PI3K monitoreando su variación de concentración cuando se ponte en contacto con el PI3K, a través del rastreo del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (etiquetado) puede ser evaluado por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto el cual es conocido por unirse a

PI3K (*es decir,* compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unión a PI3K se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Contrariamente, en algunos de otros ensayos, el compuesto estándar es etiquetado y los compuestos de prueba son no etiquetados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar etiquetado es monitoreada con el fin de evaluar la competición entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba es de este modo evaluada.

Kits

La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a PI3K, tales como cáncer, los cuales pueden incluir uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los varios componentes de kit farmacéuticos convencionales, tal como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente aparente para aquellos expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican los componentes que serán administrados, directrices de administración, y/o directrices para mezclar los componentes, también pueden ser incluidas en el kit.

La invención será descrita en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos son ofrecidos para propósitos ilustrativos, y no están propuestos para limitar la invención en cualquier manera. Aquellos de habilidad en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos los cuales pueden ser cambiados o modificados para proporcionar esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los Ejemplos han sido encontrados por ser inhibidores de PI3Kγ de conformidad con al menos un ensayo descrito en la presente.

EJEMPLOS

Se realizaron purificaciones LC-MS preparatorias de algunos los compuestos preparados en sistemas de fraccionamiento dirigido a la masa Waters. La configuración del equipamiento básico, protocolos y softwares de control para la operación de estos sistemas se han descritos en detalle en la literatura (véase por ejemplo, “Two-Pump a Column Dilution Configuration for LC-MS preparativa”, K. Blom, *J. Combi. Chem*., 4, 295 (2002); “Optimizing LC-MS Preparative 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 "LC-MS Preparative Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem*., 6, 874-883 (2004)). Los compuestos separados son típicamente sometidos a espectrometría de masa de cromatografía líquida analítica (LCMS) para análisis de pureza bajo las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent series 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C_{18} 5 µm, 2.1 x 50 mm, Amortiguadores: fase móvil A: 0.025% de TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente 2% a 80% de B durante 3 minutos con velocidad de flujo 2.0 mL/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía instantánea (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones de la columna de cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa preparativa típica (RP-HPLC) son como sigue:

pH = 2 purificaciones: columna Waters Sunfire™ C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm o Waters XBridge™ C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0.1% de TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue 60 mL/minuto, el gradiente de separación fue optimizado para cada compuesto usando el protocolo de Optimización del Método Específico del Compuesto como se describe en la literatura (véase por ejemplo, “Preparativa LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb.*

Chem., **6**, 874-883 (2004)).

pH = 6.5 purificaciones: columna Waters XBridge™ C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 100 mM de acetato de amonio (NH_4OAc) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue 60 mL/minuto, el gradiente de separación fue optimizado para cada compuesto usando el protocolo de Optimización del Método Específico del Compuesto como se describe en la literatura (véase por ejemplo, "Preparativa LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

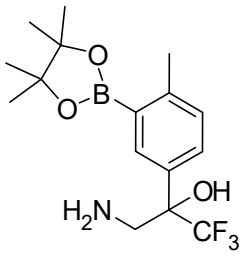
pH = 10 purificaciones: columna Waters XBridge™ C_{18} 5 µm, 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0.1% de NH_4OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue 60 mL/minuto, el gradiente de separación fue optimizado para cada compuesto usando el protocolo de Optimización del Método Específico del Compuesto como se describe en la literatura (véase por ejemplo, "Preparativa LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)).

Justificación Estereoquímica

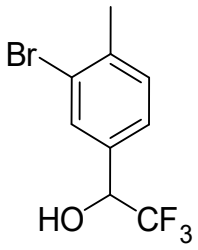
La dihidroxilación asimétrica Sharpless de olefinas ha sido extensivamente estudiada, y su base como un modelo para enantioselectividad es bien establecida (Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771; y Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Brevemente, la aplicación de AD-mezcla-α (que contiene $(DHQ)_2$-PHAL) en la hidroxilación de prop-1-en-2-ilbenceno proporcionó (*S*)-2-fenilpropan-1,2-diol. La aplicación de AD-mezcla-β (que contiene $(DHQD)_2$-PHAL) en la hidroxilación de prop-1-en-2-ilbenceno proporcionó (*R*)-2-fenilpropan-1,2-diol (Sharpless y Kolb, *supra*). Moreno-Dorado et al. extiende el método al caso de trifluorometilo (por ejemplo,, (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno proporcionó (S)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropan-1,2-

diol cuando se trató con AD-mezcla-α y proporcionó (R)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropan-1,2-diol cuando se trató con AD-mezcla-β) y el resultado estereoquímico se verificó por conversión subsecuente a compuestos bien conocidos cuyas rotaciones específicas se encontraron por estar de acuerdo con los valores de la literatura (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. Tetrahedron: *Asymmetry*, **2003**, *14*, 503-510). Mientras no se deseen estar nidos por cualquier teoría, en las dihidroxilaciones realizadas en arenos de vinilo en los Ejemplos, se espera obtener la configuración (S) con AD-mezcla-α y la configuración (*R*) con AD-mezcla-β.

Intermediario 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



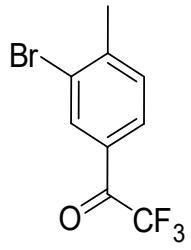
Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol



Una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (6.51 g, 32.7 mmol) [Combi-Bloques, HC-3454] en tetrahidrofurano seco (65.4 mL) se enfrió a 0 °C seguido por la adición de trimetil(trifluorometil)silano (6.28 mL, 42.5 mmol). La mezcla amarilla se trató con 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (0.654 mL, 0.654 mmol) a 0 °C y se agitó por unos pocos minutos a 0 °C. El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción resultante se agitó por 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente

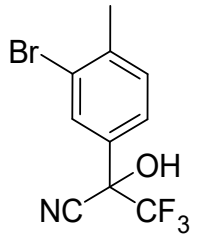
a 0 °C y se trató con agua (6.48 mL, 360 mmol) y 1.0 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (6.54 mL, 6.54 mmol). El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción amarilla se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo 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 bronceado. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando éter de metil terc-butilo (MTBE) en hexanos (0% a 50%) dio el producto deseado (8.42 g, 95.7%) como un aceite amarillo. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251.0, 253.0; Encontrado: 250.9, 252.8.

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



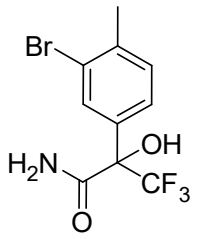
Una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8.41 g, 31.3 mmol) en diclorometano (125 mL) a 0 °C se trató con peryodinano Des-Martin (19.9 g, 46.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (ta) por 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró (por evaporación rotatoria con el baño de agua se ajustado a 30 °C) para un sólido aceitoso que se diluyó con éter dietílico (200 mL) el cual precipitó más sólidos. Esta mezcla se filtró sobre Celite® y el Celite® se enjuagó con éter dietílico adicional (200 mL). Lo filtrado se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (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 dividió entre éter dietílico (150 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (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 purificación adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267.0, 269.0; Encontrado: 267.1, 268.9.

Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanitrilo



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 (0.29 g, 4.45 mmol), y 18-corona-6 (0.29 g, 1.10 mmol) y se agitó por 1 h. La reacción se puede enfriar con un baño de hielo debido a un exoterma después de la adición de 18-corona-6. La mezcla de reacción se concentró (por evaporación rotatoria con el baño de agua se ajustado a 28 °C) para dar un sólido de color óxido. Lo sólido se disolvió en THF (29.6 mL), se enfrió a 0 °C, se trató con 1.8 M de HCl (10.9 mL, 19.6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente (ta) por 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. Los hexanos se reconcentraron para dar el producto deseado (8.70 g, 99.8%) como un sólido anaranjado que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M\text{-}CN)^+$: m/z = 267.0, 269.0; Encontrado: 266.9, 269.0.

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



Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanitrilo (8.70 g,

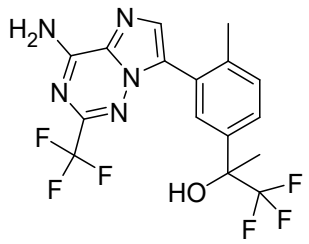
29.6 mmol) en dioxano (59.2 mL) a 0 °C se trató con HCl concentrado (9.00 mL, 108 mmol) que ha sido pre-enfriado en un baño de hielo. Mientras se agitó a 0 °C, la mezcla de reacción se burbujeó con gas HCl por 45 min. El baño enfriante se removió y la mezcla de reacción se agitó a ta por 61 h. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno por 10 min para remover algo 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 por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% a 60%) dio el producto deseado como un sólido aceitoso amarillo. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micras], eluyendo con 95% de etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 18 mL/min, cargando aproximadamente 100 mg en 2 mL etanol) para dar el segundo enantiómero de elución (4.50 g, 48.8%) como un aceite amarillo viscoso. El primer enantiómero que se eluyó tiene un tiempo de retención de 4.0 min. El segundo enantiómero que se eluyó tiene un tiempo de retención de 5.3 min. Segundo enantiómero de elución: LCMS para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 312.0, 314.0; Encontrado: 312.0, 314.0.

Etapa 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

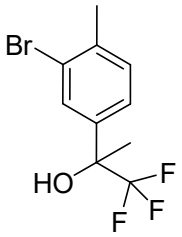
Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (mezcla racémica, 350 mg, 1.17 mmol) en dioxano (6 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (350 mg, 1.37 mmol), y acetato de potasio (370 mg, 3.78 mmol) y se desgasificó con nitrógeno por 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.048 g, 0.069 mmol), se desgasificó por 5 min, y se agitó a 100 °C for 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). Lo filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a una espuma

marrón. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (30% a 100%) dio el producto deseado (300 mg, 0.87 mmol, 63%) como una espuma amarilla. LCMS 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



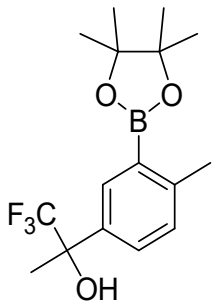
Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



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 por 5 min. La mezcla de reacción se trató con 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (0.282 mL, 0.282 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio adicional en tetrahidrofurano (6.76 mL, 6.76 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 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 crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 30%) dio el producto

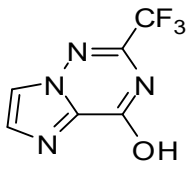
deseado (1.54 g, 96.7%) como un aceite amarillo. LCMS para $C_{10}H_9BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 265.0, 267.0; Encontrado: 264.9, 267.0.

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



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 por 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de trifenilfosfin paladio (0.025 g, 0.036 mmol), se desgasificó con nitrógeno por otros 5 min, y se calentó a 135 °C en el microondas por 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un cartucho de 0.5 micrómetro que se enjuagó con acetato de etilo. Lo filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un residuo crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando éter en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (272 mg, 92.5%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 331.2; Encontrado: 331.2.

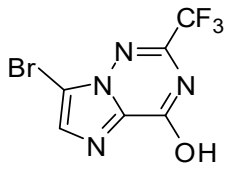
Etapa 3. 2-(Trifluorometil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol



Se agitaron 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (3.22 g, 20.8 mmol) (Ejemplo

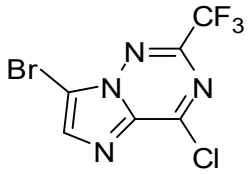
2, etapa 1) y trifluoroacetamida (9.36 mL, 125 mmol, Oakwood) en EtOH (86 mL) en un baño de aceite mantenido a 95 ºC por 96 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido blanco se aisló por filtración (1.42 g, 34%). LCMS para $C_6H_4F_3N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 205.0; encontrado 205.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H).

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



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) se trató con N-bromosuccinimida (NBS, 1.41 g, 7.91 mmol) por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se acidificó a pH = 2 usando 1 N de 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 Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un sólido blanco (1.92 g, 95%). LCMS para $C_6H_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 282.9, 284.9; encontrado 283.0, 285.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (s, 1H).

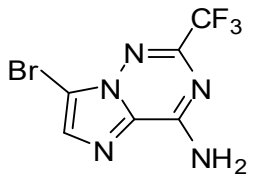
Etapa 5. 7-Bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina



Se calentó 7-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1.92 g, 6.80 mmol) a 110 °C en $POCl_3$ (20.0 mL, 215 mmol) por 30 minutos. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se removió $POCl_3$ *in vacuo*. El residuo se vertió en una mezcla de agua helada. La mezcla acuosa se hizo básica por la adición de solución de

$NaHCO_3$ saturada (ac.), 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 usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (2.0 g, 98%). LCMS para $C_6H_2BrClF_3N_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 300.9, 302.9; encontrado 301.0, 303.0.

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



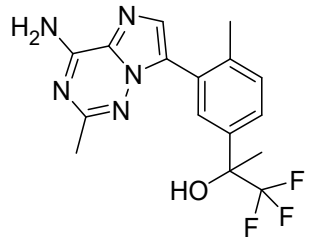
Una suspensión de 7-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (2.0 g, 6.6 mmol) en hidróxido de amonio (23 mL, 330 mmol, 14.8 M NH_4OH) se calentó a 80 °C en baño de aceite por 45 minutos. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un sólido blancuzco (1.7 g, 92%). LCMS para $C_6H_4BrF_3N_5$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 282.0, 284.0; encontrado 282.0, 284.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H).

Etapa 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

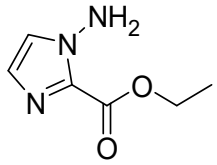
Una mezcla de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (0.014 g, 0.050 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Ejemplo 1, Etapa 2; 0.020 g, 0.060 mmol) en tetrahidrofurano (0.735 ml) se trató con 1.0 M carbonato de potasio en agua (0.125 ml, 0.125 mmol), se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se trató con aducto diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (6.12 mg, 7.50 µmol), se desgasificó con nitrógeno por uno 5 min., adicionales y se agitó a 80 °C por 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. Lo filtrado se concentró para dar un residuo crudo que se purificó mediante columna LCMS preparativa (C18 XBridge®, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 0.1% hidróxido de amonio, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (3.90 mg, 19.2%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (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). LCMS para $C_{16}H_{14}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: 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

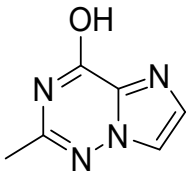


Etapa 1. 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



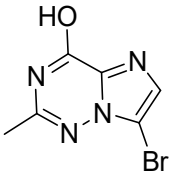
Una solución de 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (10.0 g, 71.4 mmol) [Combi-Bloques, SS-7811] en N,N-dimetilformamida (357 mL) se trató con terc-butóxido de potasio (74.9 mL, 74.9 mmol, 1.0 M en tetrahidrofurano) por goteo y se agitó a 20 °C por 1 h. La mezcla de reacción después se trató con una solución de O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina (13.7 g, 74.9 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 mL) por goteo mediante un embudo de adición y se agitó a 20 °C por 3 h. La mezcla de reacción se filtró y lo sólido se lavó con acetonitrilo. Lo filtrado se evaporó para dar el producto crudo como un sólido ligeramente aceitoso que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. 2-Metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol



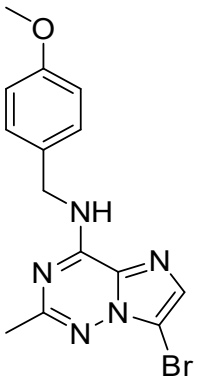
Una solución de 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (11.1 g, 71.4 mmol) en acetonitrilo (179 mL) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un condensador a reflujo se enfrió a 0 °C y se burbujeó con gas HCl por 10 min. La mezcla de reacción después se agitó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y lo sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar amidina intermediaria cruda que se usó inmediatamente sin purificación adicional. Una solución de la amidina intermediaria cruda en dioxano (179 mL) se trató cuidadosamente con 1.0 M de bicarbonato de sodio en agua (71.4 mL, 71.4 mmol) y se agitó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y lo sólido resultante se diluyó con acetonitrilo y se filtró para dar el producto deseado (15.1 g) como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_6H_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 151.1; Encontrado: 151.0.

Etapa 3. 7-Bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol



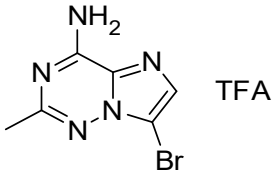
Una suspensión de 2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (10.7 g, 71.4 mmol) en DMF (238 mL) se trató con N-bromosuccinimida (15.3 g, 86.0 mmol) y se agitó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM, se filtró, se lavó con DCM adicional, y se secó para dar el producto deseado (14.7 g) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_6H_6BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 229.0, 231.0; Encontrado: 229.0, 230.9.

Etapa 4. 7-Bromo-N-(4-metoxibencil)-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



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-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 4.41 mL, 29.2 mmol) y se agitó a 20 °C por 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 por 67 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. Lo filtrado se concentró para dar un aceite anaranjado crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (4.80 g, 33.9%) como un sólido amarillo. LCMS para $C_{14}H_{15}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 348.0, 350.0; Encontrado: 348.0, 350.0.

Etapa 5. 7-Bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina 2,2,2-trifluoroacetato



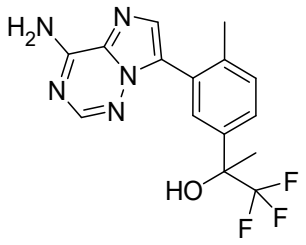
Una solución de 7-bromo-N-(4-metoxibencil)-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (8.52 g, 24.5 mmol) en TFA (12.4 mL, 161 mmol) se agitó a 80 °C por 18 h. La mezcla de reacción se trató con adicional TFA (12.4 mL, 161 mmol) y se agitó a 80 °C por 5 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con tolueno y se re-

concentró (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 por 45 min. Este material no se disolvió completamente. 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 se lavaron con hexanos para dar el producto deseado (8.43 g, >99%) como un sólido verde. LCMS para $C_6H_7BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 228.0, 230.0; Encontrado: 228.0, 230.0.

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

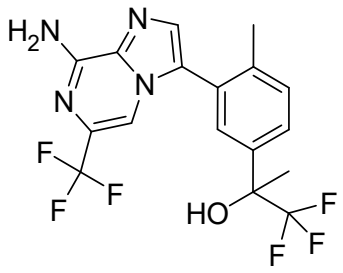
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 7, usando 2,2,2-trifluoroacetato de 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.68 – 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). LCMS 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

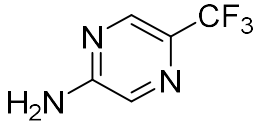


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 7-bromoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina [Synthonix, A8092] como el material de partida en la etapa 7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). LCMS 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)

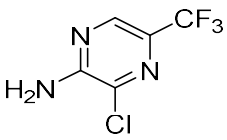


Etapa 1. 5-(Trifluorometil)pirazin-2-amina



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 por 3.5 h en un recipiente de presión sellado. Después del enfriamiento 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4.0 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H). LCMS para $C_5H_5F_3N_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 164.0; encontrado 164.1.

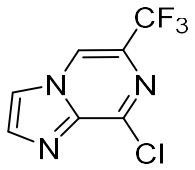
Etapa 2. 3-Cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina



Se agitó 5-(Trifluorometil)pirazin-2-amina (4.56 g, 28.0 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP, 135 mL, 1400 mmol) y se agregó N-clorosuccinimida (3.73 g, 28.0 mmol). La

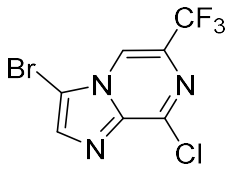
mezcla de reacción se agitó a ta por 6 h. La mezcla de reacción se vertió en tiosulfato de sodio saturado (100 mL) y se diluyó con agua (500 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante columna de gel de sílice (0–35% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2.32 g, 42.0%). LCMS para $C_5H_4ClF_3N_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 198.0; encontrado 198.0.

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



A una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (2.32 g, 11.7 mmol) en EtOH (84 mL) se agregó lentamente cloroacetaldehído (37.3 mL, 294 mmol, 50% en H_2O). La mezcla de reacción se dividió en siete recipientes para microondas de 20 ml, y después cada uno se calentó a 150 °C por 20 min en un reactor de microondas. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron, el residuo se diluyó con DCM, y se agregó trietilamina para ajustar el pH ≥ 7. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0–50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (1.93 g, 74.2%). LCMS para $C_7H_4ClF_3N_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 222.0; encontrado 221.9.

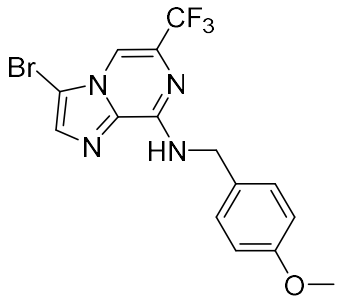
Etapa 4. 3-Bromo-8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina



A una solución de 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina (0.37 g, 1.7 mmol) en

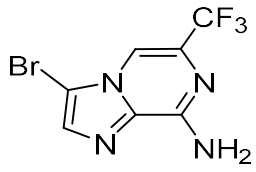
DMF (11 mL) se agregó N-bromosuccinimida (0.30 g, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en 40% $Na_2S_2O_3$ saturado (50 mL). La mezcla acuosa después se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-40% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.41 g, 82%). LCMS para $C_7H_3BrClF_3N_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 299.9, 301.9; encontrado 299.9, 301.8.

Etapa 5. 3-Bromo-N-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



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 por 15 min en un microondas. La suspensión blanca resultante se filtró y se lavó con agua (3x). Lo sólido blanco resultante se secó *in vacuo* durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.53 g, >99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.99. LCMS para $C_{15}H_{13}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 401.0, 403.0; encontrado 401.0, 403.0.

Etapa 6. 3-Bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

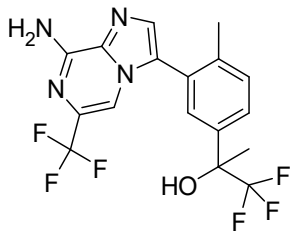


Una solución de 3-bromo-N-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0.53 g, 1.2 mmol) en TFA (2.9 mL) se calentó a 55 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con agua (3.0 mL). Con el recipiente de reacción en un baño a 0 °C, la mezcla acuosa se basificó con 1.0 M de NaOH (7.5 mL). El baño se removió, y la mezcla acuosa se agitó por 5 min. Lo precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó para proporcionar el producto crudo como un sólido blanco (0.440 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5–40% EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (br s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.77. LCMS para $C_7H_5BrF_3N_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 281.0, 283.0; encontrado 280.9, 282.9.

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

El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como el material de partida en la etapa 7. ^{1}H NMR (400 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), 6.66 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: 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)

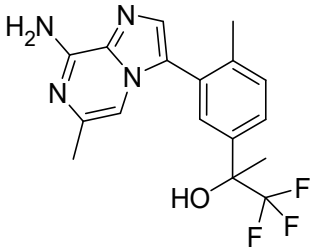


La mezcla racémica del Ejemplo 4, (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol), se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micras], eluyendo con 10% etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 18 mL/min, carga ~ 9 mg en 900 µL de etanol). El primer pico que se eluyó (Ejemplo 5) tiene un tiempo de retención de 18.2 min. El segundo pico que se eluyó (Ejemplo 6) tiene un tiempo de retención de 23.0 min.

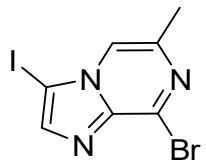
Ejemplo 5 (Enantiómero 1): ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 405.1; Encontrado: 405.1.

Ejemplo 6 (Enantiómero 2): ^{1}H NMR (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). LCMS para $C_{17}H_{15}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: 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

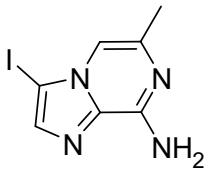


Etapa 1. 8-Bromo-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina



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 50% de $Na_2S_2O_3$ saturado (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y después una mezcla 1:1 de salmuera y $Na_2S_2O_3$ saturado (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. LCMS para $C_7H_6BrIN_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 337.9, 339.9; encontrado 337.9, 339.9.

Etapa 2. 3-Yodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

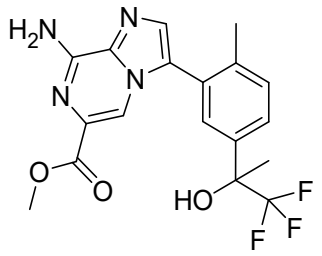


Una suspensión de 8-bromo-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (107 mg, 0.317 mmol) en 14.5 M de hidróxido de amonio en agua (40 mmol) (NH_4OH conc.) se calentó a 150 °C por 15 min en un microondas. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se filtró. Lo sólido recolectado después se lavó con agua fría para proporcionar el producto deseado (65.1 mg, 75%) como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). LCMS para $C_7H_8IN_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 275.0; encontrado 275.0.

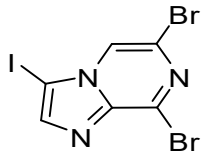
Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-yodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina como el material de partida en la etapa 7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{18}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 351.1; Encontrado: 351.2.

Ejemplo 8. 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo

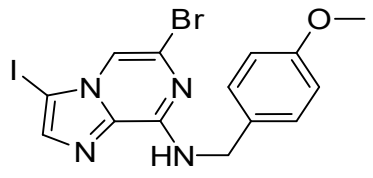


Etapa 1. 6,8-Dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina



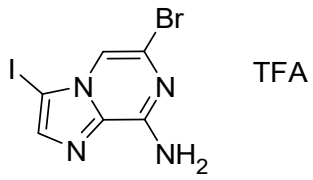
A una solución de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (0.50 g, 1.8 mmol) [Combi-Bloques, OR-7964] en DMF (12 mL) se agregó N-yodosuccinimida (0.45 g, 2.0 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a 60 °C por 15.5 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. Lo sólido resultante se recuperó en diclorometano (DCM). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y $Na_2S_2O_3$ saturado (ac). La capa orgánica después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero (0.64 g, 88%). LCMS para $C_6H_3Br_2IN_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 401.8, 403.8, 405.8; encontrado 401.8, 403.7, 405.6.

Etapa 2. 6-Bromo-3-yodo-N-(4-metoxibencil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



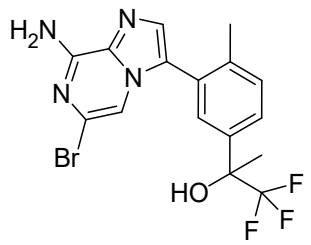
Una solución de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina (1.67 g, 3.57 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.24 mL, 7.13 mmol), y (4-metoxifenil)metanamina (0.512 mL, 3.92 mmol) en iPrOH (11.9 mL) se calentó en un microondas a 110 °C por 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción solidificada se diluyó con isopropanol (75 mL) y agua (19 mL) y se agitó por 10 min. Los sólidos se recolectaron por filtración para dar el producto deseado (1.41 g, 86.1%) que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 458.9, 460.9; encontrado 459.0, 461.0.

Etapa 3. 6-Bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina trifluoroacetato



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 por 5.5 h. La mezcla de reacción se concentró y se re-concentró después de diluirse con acetonitrilo (2x). Lo sólido se diluyó con acetato de etilo (12 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La suspensión se diluyó con hexanos (12 mL) por goteo y se agitó a temperatura ambiente por 75 min. Los sólidos se recolectaron por filtración para dar el producto deseado (2.03 g, 75.7%) que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_6H_5BrIN_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 338.9, 340.9; encontrado 338.8, 340.8.

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



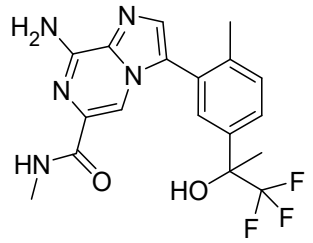
Una mezcla de trifluoroacetato de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0.855 g, 1.89 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Ejemplo 1, Etapa 2; 0.623 g, 1.89 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.131 g, 0.113 mmol) en etanol (12.6 ml) se trató con 2.0 M carbonato de sodio en agua (1.89 ml, 3.77 mmol), se desgasificó con nitrógeno por 5 min, y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente para remover etanol y se diluyó con acetato de etilo y agua. Los sólidos se removieron con filtración y la capa acuosa de lo 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 crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando metanol en diclorometano (0% - 2%) dio el producto deseado (610 mg, 77.8%) como una espuma blanca. LCMS para $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 415.0, 417.0; Encontrado: 415.0, 417.0.

Etapa 5. 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo

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, Etapa 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 por 5 min. La mezcla de reacción se trató con $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ (0.049 g, 0.060 mmol), se desgasificó con nitrógeno por otros 5 min, se saturó con CO burbujeando el gas a

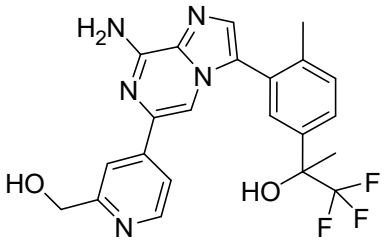
través de la reacción de subsuperficie por 3 min, y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite rojo resultante se diluyó con acetato de etilo, agua, y bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se separó y se re-extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando metanol en diclorometano (0% - 4%) dio el producto deseado (158 mg, 66.5%) como un sólido aceitoso ámbar. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395.1; Encontrado: 395.1.

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



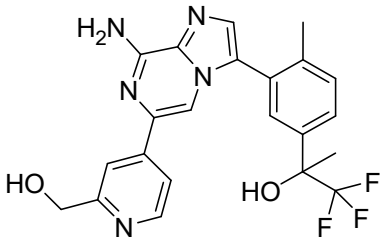
Una solución de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Ejemplo 8, 0.010 g, 0.025 mmol) en tetrahidrofurano (0.423 ml) en un tubo sellado se trató con metanamina (0.127 ml, 0.254 mmol) (2.0 M en THF) seguido por trimetilaluminio (0.063 ml, 0.127 mmol) (2M en tolueno) y se calentó a 80 °C durante la noche en el tubo sellado. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se agitó a temperatura ambiente por 90 min antes de hacerla pasar a través de un filtro de 0.45 µm. Lo filtrado se concentró para dar un residuo crudo que se purificó mediante columna C18 LCMS preparativa (XBridge®, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 0.1% de hidróxido de amonio, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (2.20 mg, 22.1%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS para $C_{18}H_{19}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: 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)



Una solución de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico (10.6 mg, 0.069 mmol) [Combi-Bloques, 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, Etapa 4; 0.020 g, 0.035 mmol) en tetrahidrofurano (0.694 ml) en un tubo sellado se agitó por 5 min, se trató con 1.0 M carbonato de potasio en agua (0.104 ml, 0.104 mmol), se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se trató con aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (5.66 mg, 6.94 µmol), se desgasificó con nitrógeno por otros 5 min, y se calentó a 80 °C por 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. Lo filtrado se concentró y se purificó mediante columna C18 LCMS preparativa (XBridge®, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 0.1% hidróxido de amonio, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (2.70 mg, 17.6%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS para $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: 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)

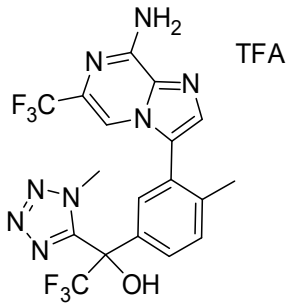


La mezcla racémica del Ejemplo 10, 2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 20% de etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 18 mL/min, carga ~ 3.6 mg en 900 µL etanol). El primer pico que se eluyó (Ejemplo 11) tiene un tiempo de retención de 7.8 min. El segundo pico que se eluyó (Ejemplo 12) tiene un tiempo de retención de 12.6 min.

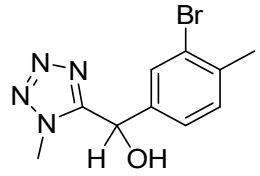
Ejemplo 11 (Enantiómero 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LCMS para $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444.2; Encontrado: 444.1.

Ejemplo 12 (Enantiómero 2): ^{1}H NMR (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). LCMS para $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444.2; Encontrado: 444.1.

Ejemplo 13. 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 trifluoroacetato

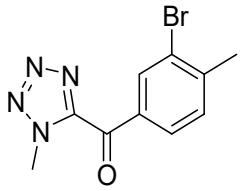


Etapa 1. (3-Bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol



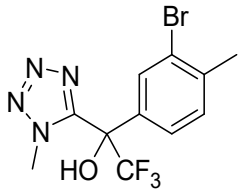
Una solución de 1-metil-1H-tetrazol (0.110 g, 1.31 mmol) [TCI, M2451] en tetrahidrofurano (3.0 mL) a -78 °C se trató con 1.6 M n-butillitio en hexanos (0.785 ml, 1.26 mmol) por goteo y se agitó por 10 min. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (0.20 g, 1.01 mmol) [Combi-Bloques, HC-3454] en tetrahidrofurano (1.0 mL) por goteo y se agitó a -78 °C por 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se apagó 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 a un residuo crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando metanol en diclorometano (0% - 5%) dio el producto deseado (137 mg, 48.2%) como un sólido aceitoso ámbar. LCMS para $C_{10}H_{12}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 283.0, 285.0; Encontrado: 283.0, 285.0.

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



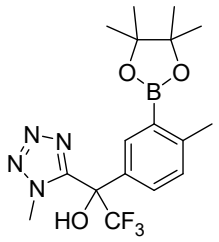
Una solución de (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol (0.117 g, 0.413 mmol) en diclorometano (1.65 mL) a 0 °C se trató con peryodinano Des-Martin (0.263 g, 0.62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, acetato de etilo, y agua. La mezcla se filtró para remover sólidos. La capa acuosa de lo 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. LCMS para $C_{10}H_{10}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 281.0, 283.0; Encontrado: 280.9, 282.9.

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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1, usando (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanona como el material de partida. LCMS para $C_{11}H_{11}BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 351.0, 353.0; Encontrado: 350.9, 352.9.

Etapa 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

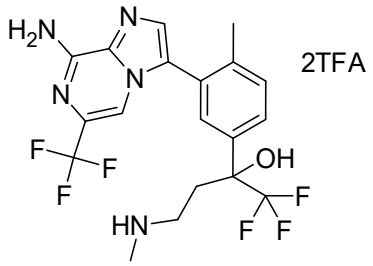


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol como el material de partida. LCMS para $C_{17}H_{23}BF_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 399.2; Encontrado: 399.1.

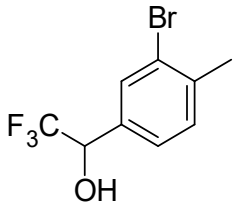
Etapa 5. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol, TFA

El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 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, Etapa 6) como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). LCMS para $C_{18}H_{15}F_6N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 473.1; Encontrado: 473.1.

Ejemplo 14. bis(2,2,2-trifluoroacetato) 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 (Mezcla de isómeros)

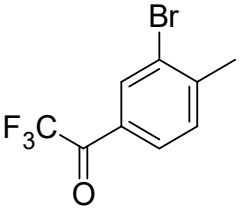


Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol



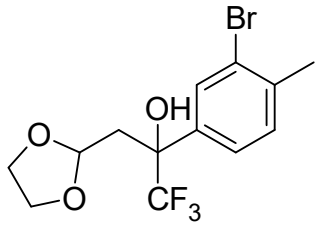
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1, usando 3-bromo-4-metilbenzaldehído [Aldrich, 750573] como el material de partida. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251.0, 253.0; Encontrado: 250.9, 252.9.

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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 13, etapa 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol como el material de partida. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267.0, 269.0; Encontrado: 266.9, 268.9.

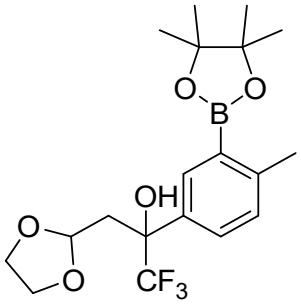
Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (0.520 g, 1.95 mmol)

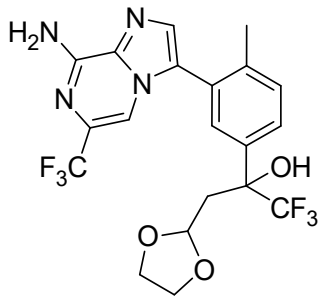
en tetrahidrofurano (1.95 ml) en un matraz secado en horno se trató con bromuro de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)magnesio (0.5 M en THF) (9.74 mL, 4.87 mmol) [Aldrich, 472611] por goteo y se agitó a 60 °C por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y con acetato de etilo (50 mL). Se agregó 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 crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% - 40%) dio el producto deseado (0.528 g, 76.3%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 372.0, 374.0; Encontrado: 372.1, 374.1.

Etapa 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



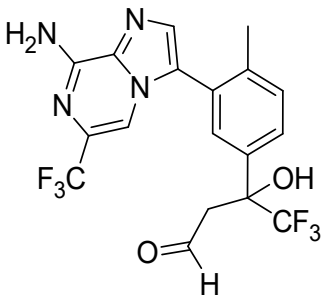
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol como el material de partida. LCMS para $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 420.2; Encontrado: 420.2.

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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 7, usando 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, Etapa 6) como el material de partida. LCMS para $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 477.1; Encontrado: 477.1.

Etapa 6. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal

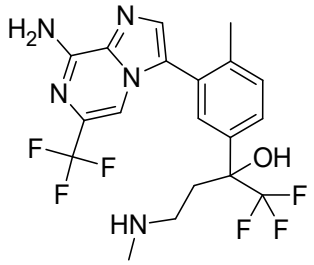


Una solución de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0.207 g, 0.435 mmol) en tetrahidrofurano (2.90 mL) se trató con 6.0 M cloruro de hidrógeno en agua (1.45 ml, 8.69 mmol) por goteo y se agitó a 60 °C por 1 h. La mezcla de reacción se agregó por goteo solución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio saturado (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. LCMS para $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433.1; Encontrado: 433.1.

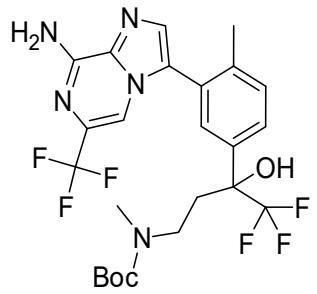
Etapa 7. bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol

Una solución de 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal (22.5 mg, 0.052 mmol) en metanol (1.04 ml) se trató con metilamina (2M en THF) (0.156 ml, 0.312 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se trató con cianoborohidruro de sodio (6.54 mg, 0.104 mmol) y se agitó por 14 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante Columna C18 LCMS preparativa (XBridge®, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7.30 mg, 20.8%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (br s, 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, 5H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). LCMS 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)



Etapa 1. (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butilo



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 di-terc-butildicarbonato (0.231 ml, 1.01 mmol) y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se concentró a un residuo crudo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 70%) dio el producto deseado (0.453 g, 98.7%) como una espuma blanca. LCMS para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548.2; Encontrado: 548.2.

Etapa 2. (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butilo (Enantiómeros 1-2)

La mezcla racémica de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butilo se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 10% etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 18 mL/min, carga ~ 90 mg en 1800 µL etanol). El primer pico que se eluyó tiene un tiempo de retención de 6.0 min (Enantiómero 1). El segundo pico que se eluyó tiene un tiempo de retención de 12.4 min (Enantiómero 2).

Pico 1 (Enantiómero 1): LCMS para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548.2; Encontrado: 548.2.

Pico 2 (Enantiómero 2): LCMS para $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548.2; Encontrado: 548.2.

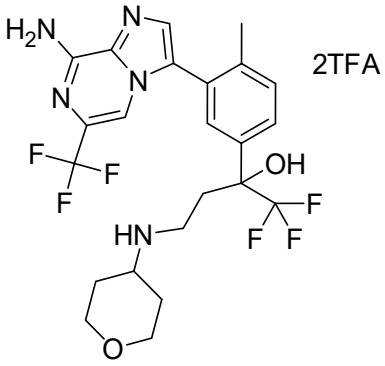
Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Ejemplo 15; Enantiómero 1)

Una solución de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butilo (0.204 g, 0.373 mmol) (pico 1 de la etapa 2) en diclorometano (2.48 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2.50 mL, 32.4 mmol) y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se reconcentró de diclorometano (2x) a 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. ^{1}H NMR (600 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 – 2.56 (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). LCMS para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 448.1; Encontrado: 448.1.

Etapa 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)

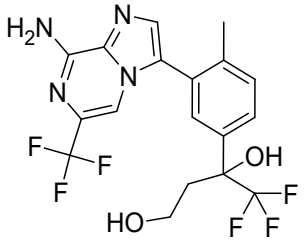
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento de etapa 3, usando el pico 2 de la etapa 2 como el material de partida. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LCMS para $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: 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)

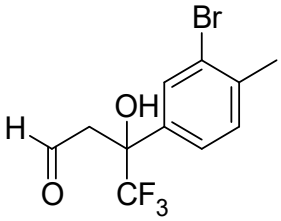


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 14, etapa 7, usando tetrahidro-2H-piran-4-amina [Combi-Bloques, AM-1004] como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 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). LCMS para $C_{23}H_{26}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: 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-trifluorobutan-1,3-diol

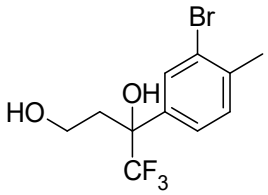


Etapa 1. 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal



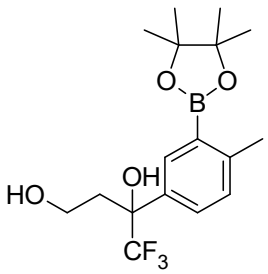
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 14, etapa 6, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Ejemplo 14, Etapa 3) como el material de partida. LCMS para $C_{11}H_{10}BrF_3O_2$ $(M)^+$: m/z = 310.0, 312.0; Encontrado: 310.0, 312.0.

Etapa 2. 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol



Una solución de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal crudo (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 por 30 min. La mezcla de reacción se apagó 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 por cromatografía en columna instantánea usando éter de metil terc-butilo (MTBE) en hexanos (0% - 80%) dio el producto deseado (0.209 g, 86.4%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 335.0, 337.0; Encontrado: 334.9, 336.9.

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

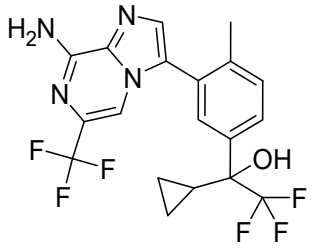


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2, usando 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol como el material de partida. LCMS para $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 378.2; Encontrado: 378.2.

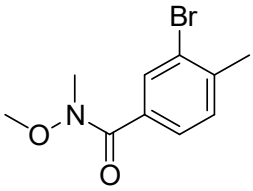
Etapa 4. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol

El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 7, usando 4,4,4-trifluoro-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-1,3-diol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Etapa 6) como el material de partida. ^{1}H NMR (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). LCMS 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

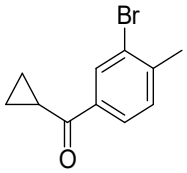


Etapa 1. 3-Bromo-N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida



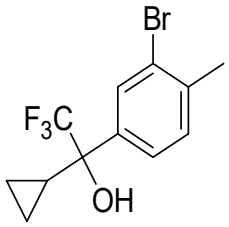
Una solución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (2.50 g, 11.6 mmol) [Combi-Bloques, CA-5008] en N,N-dimetilformamida (11.6 mL) a 0 °C se trató con trietilamina (4.86 ml, 34.9 mmol) seguido por hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5.29 g, 14.0 mmol) y se agitó por 5 min. La mezcla de reacción se trató con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.35 mL, 15.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 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 1M de HCl (150 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un aceite bronceado. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 40%) dio el producto deseado (2.80 g, 93.3%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{10}H_{13}BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 258.0, 260.0; Encontrado: 258.0, 260.0.

Etapa 2. (3-Bromo-4-metilfenil)(ciclopropil)metanona



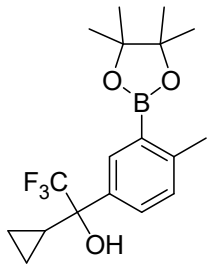
Una solución de 3-bromo-N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida (0.353 g, 1.37 mmol) en tetrahidrofurano (5.47 mL) a 0 °C se trató con bromuro de ciclopropilmagnesio (8.21 ml, 4.10 mmol) (0.5 M in THF) por goteo y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se apagó con cloruro de amonio saturado (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) (se agregaron 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 por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (0.313 g, 95.7%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{11}H_{12}BrO$ $(M+H)^+$: m/z = 239.0, 241.0; Encontrado: 239.0, 241.0.

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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1, usando (3-bromo-4-metilfenil)(ciclopropil)metanona como el material de partida. LCMS para $C_{12}H_{11}BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 291.0, 293.0; Encontrado: 291.0, 293.0.

Etapa 4. 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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol como el material de partida. LCMS para $C_{18}H_{25}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 357.2; Encontrado: 357.1.

Etapa 5. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

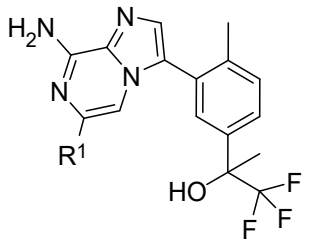
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 7, usando 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

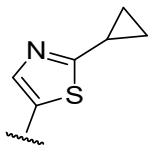
dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol y 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Etapa 6) como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 1H), 0.89 – 0.72 (m, 1H), 0.65 – 0.48 (m, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 1H), 0.31 – 0.17 (m, 1H). LCMS para $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 431.1; Encontrado: 431.1.

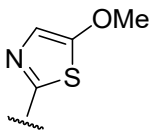
Ejemplos 20-21.

Los Ejemplos 20-21 listados en la Tabla 1 se sintetizaron de conformidad con procedimientos análogos a la síntesis del Ejemplo 10.

Tabla 1.



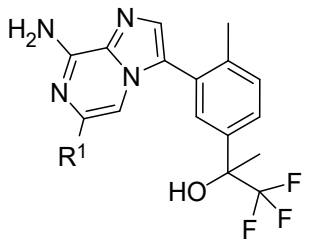
Ej. No.	Nombre	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
20	2-(3-(8-Amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA		460.1	

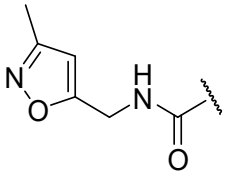
Ej. No.	Nombre	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
21	2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA		450.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

Ejemplo 22.

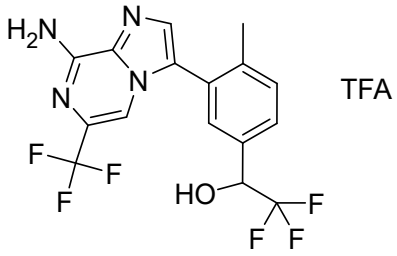
El Ejemplo 22 listado en la Tabla 2 se sintetizó de conformidad con procedimientos análogos a la síntesis del Ejemplo 9.

Tabla 2.

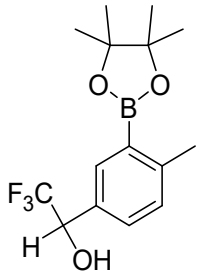


Ej. No.	Nombre	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
22	8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, TFA		475.2	

Ejemplo 23. Sal de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol trifluoroacetato



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

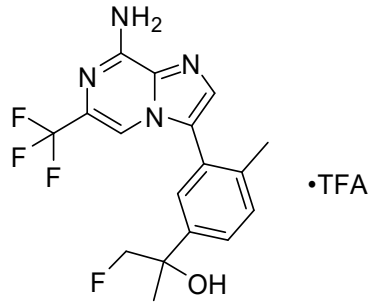


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2, usando 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (Ejemplo 14, Etapa 1) como el material de partida. LCMS para $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 317.1; Encontrado: 317.1.

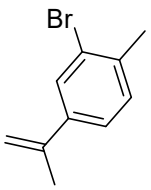
Etapa 2. Sal de trifluoroacetato de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 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, Etapa 6) como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 5H), 5.40 – 5.02 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). LCMS 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)

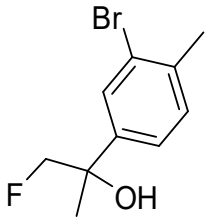


Etapa 1. 2-Bromo-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)benceno



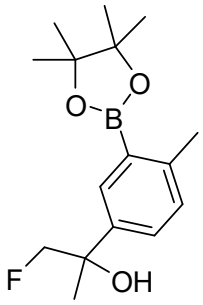
Se agregó solución de terc-butóxido de potasio (1.0 M, 5.6 mL, 5.6 mmol) a una mezcla agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2.0 g, 5.6 mmol) en éter anhidro (20 mL). La mezcla amarilla resultante se dejó agitar por 1 hora, después de este tiempo se agregó por goteo una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (1.0 g, 4.7 mmol, Combi-Bloques) en éter anhidro (10.0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con hexanos. Se removió el solvente de lo filtrado bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna instantánea, eluyendo con hexanos como el eluyente para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0.50 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (mezcla racémica de isómeros)



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) se agregó agua (2.0 mL) y Selectfluor® (0.342 g, 0.966 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 80 °C por 5 minutos. Se removió acetonitrilo *in vacuo* y la mezcla de reacción cruda se dividió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-30% EtOAc en hexanos para proporcionar el producto como un aceite incoloro (170 mg, 87%). LCMS calculado para $C_{10}H_{11}BrF$ $(M\text{-}H_2O+H)^+$: m/z = 229.0, encontrado: 229.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 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)



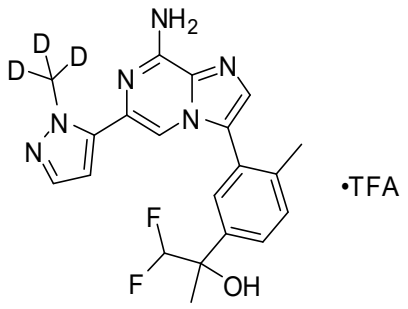
Un recipiente sellable se cargó con 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (168 mg, 0.680 mmol), bis(pinacolato)diboro (207 mg, 0.816 mmol), y acetato de potasio (0.220 g, 2.24 mmol) y la atmósfera en el vial se reemplazó con nitrógeno. Se agregó tetrahidrofurano (2.5 mL) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos. Se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (19 mg, 0.027 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente por 5 minutos. La mezcla de reacción después se calentó en un baño de aceite mantenido a 120 °C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua desionizada, después se filtró a través de Celite®. Las capas de lo filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto el cual se usó sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{16}H_{23}BFO_2$ $(M\text{-}H_2O+H)^+$: m/z = 277.2, encontrado: 277.1.

Etapa 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)

Un vial para microondas se cargó 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, Etapa 6; 43.0 mg, 0.153 mmol), THF (2.0 mL), y solución de K_2CO_3 (1.0 M, 0.41 mL, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se calentó en el microondas a 120 °C por 20 minutos.

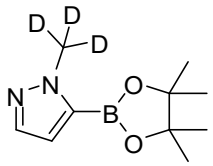
La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y MeOH y se filtró. El producto se purificó por HPLC-MS preparativa (pH = 2) y el eluyente se congeló y se liofilizó para proporcionar el producto como un sólido blanco (14 mg, 28%). LCMS calculado para $C_{17}H_{17}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 369.1, encontrado: 369.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br 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-d_3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero único)



•TFA

Etapa 1. 1-(Metil-d_3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



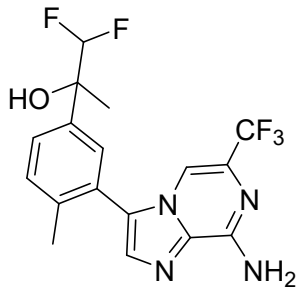
El producto del título se preparó mediante el método descrito en *J. Label Compd. Radiopharm* 2012, 55, 467-469 con la modificación que 1H-pirazol y yodometano-d_3 se utilizaron como materiales de partida. Se agregó n-Butillitio (1.6 M en hexanos, 8.08 mL, 12.9 mmol) sobre 2 minutos a una mezcla agitada de 1H-pirazol (0.800 g, 11.8 mmol, Aldrich) en THF (23.5 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después se agregó Yodometano-d_3 (1.87 g, 12.9 mmol, Aldrich), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 23 horas. La mezcla de reacción después se enfrió

a 0 °C y se agregó n-butillitio (1.6 M en hexanos, 8.81 mL, 14.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente por una hora, después se enfrió a -78 °C. Se agregó 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 por 15 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó NH_4Cl 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 Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido el cual se usó sin purificación adicional.

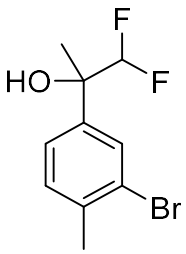
Etapa 2. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d_3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero único)

Un recipiente se cargó con un isómero único 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, Etapa 3), 1-(metil-d_3)-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 agregó 1.0 M de solución K_2CO_3 (0.63 mL, 0.63 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente y se agregó aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (0.041 g, 0.050 mmol). La reacción se calentó a 90 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto se purificó por HPLC-MS preparativa (pH = 2). LCMS calculado para $C_{20}H_{18}D_3F_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 402.2, encontrado: 402.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) 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)

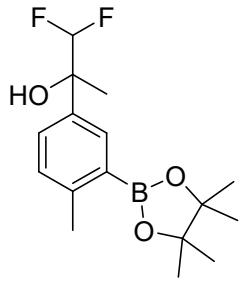


Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol



A una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (3.1 g, 15 mmol) en acetonitrilo seco (15 mL) se agregó (bromodifluorometil)trimetilsilano (5.1 ml) (Combi-Bloques, QC-0668) y trifenilfosfina (4.6 g, 17 mmol), sucesivamente. Después se agregó por goteo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-piridinona (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 ta, se agregó por goteo KOH acuoso (15 ml, 45 mmol, 3.0 M). El baño se removió, y la mezcla de reacción se agitó rápidamente por 2 h. Con el matraz de reacción nuevamente en un baño de agua a ta, se agregó 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 Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% MTBE/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo ligero (3.2 g, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.39 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.48 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

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



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), acetato de potasio (0.59 g, 6.0 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (51 mg, 0.072 mmol) en THF (7.2 mL) se desgasificó por 5 min con N_2. La mezcla se calentó en un microondas a 135 °C por 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc. Lo filtrado se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-34% MTBE/hexanos) proporcionó el compuesto del título como aceite claro (0.63 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.71 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.76 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: calculado m/z = 295.2; encontrado 295.1.

Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómeros 1-2)

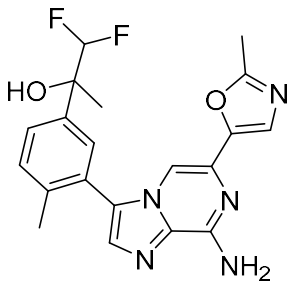
Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Etapa 6; 0.13 g, 0.46 mmol), aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (76 mg, 0.093 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0.19 g, 0.51 mmol), THF (7.8 mL), y 1.0 M K_2CO_3 (ac) (0.93 ml, 0.93 mmol) se desgasificó con N_2 por 5 min y

después se calentó a 80 °C por 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 Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 32–52% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el producto racémico (65 mg). La purificación mediante HPLC quiral en una columna AD (30% hexano/iPrOH (0.1% Et_2NH), 17 mL/min) proporcionó el Ejemplo 26 como un sólido blanco (primer isómero de elución, t_R = 25.0 min, 24 mg, 13%) y el Ejemplo 27 como un sólido blancuzco (segundo isómero de elución, t_R = 28.2 min, 28 mg, 16%).

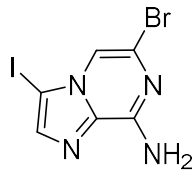
Ejemplo 26 (Isómero 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1 H) 5.98 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.87 (s, 3F), -128.74 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F), -129.82 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F). LCMS para $C_{17}H_{16}F_5N_4O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 387.1; encontrado 387.1.

Ejemplo 27 (Isómero 2): ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (br s, 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). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -66.87 (s, 3F), -129.04 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F), -129.72 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F). LCMS para $C_{17}H_{16}F_5N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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

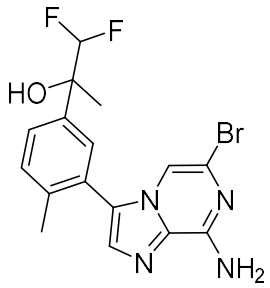


Etapa 1. 6-Bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



Una suspensión de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazina (539 mg, 1.34 mmol) en NH_4OH conc. (ac) (10 mL) se calentó a 150 °C por 15 min en un microondas. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se filtró. Lo sólido recolectado después se lavó con agua fría para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (356 mg, 79%). LCMS para $C_6H_5BrIN_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 338.9, 340.9; encontrado 338.8, 340.9.

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



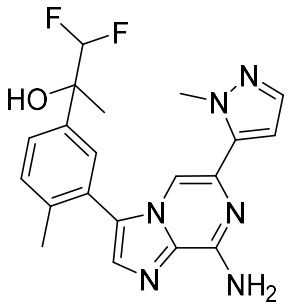
Una mezcla de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0.12 g, 0.35 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0.13 g, 0.35 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (24 mg, 0.021 mmol), EtOH (5.0 mL), y 2.0 M Na_2CO_3 (ac) (0.35 mL, 0.70 mmol) se desgasificó por 5 min con N_2. La mezcla de reacción después se calentó en un reactor de microondas a 130 °C por 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 Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (20-80%

EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0.14 g). LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 397.0, 399.0; encontrado 397.0, 399.0.

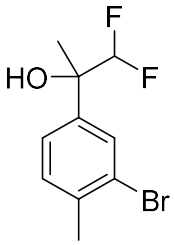
Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

Un recipiente de 1 dram 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)ferrocen]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 agregaron THF (0.4 mL) y después 1.0 M K_2CO_3 (ac) (50 µL, 0.050 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 brevemente y después se calentó a 80 °C por 12 h. El calentamiento se interrumpió, y la mezcla de reacción se agitó por 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de un obturador de Celite® y Na_2SO_4 y después se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 26–46% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.4 mg, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br 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). LCMS para $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 400.2; encontrado 400.2.

Ejemplo 29. Sal de 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-difluoropropan-2-ol 1.2 (Isómero 1)



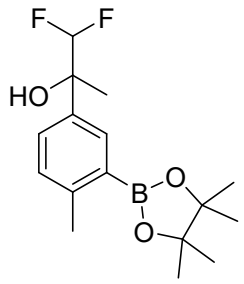
Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primer isómero de elución)



A una solución de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona (15 g, 70 mmol) (Combi-Bloques, SH-5880) en acetonitrilo seco (70 mL) se agregó (bromodifluorometil)trimetilsilano (17 mL) (Combi-Bloques, QC-0668) y trifenilfosfina (22 g, 85 mmol), sucesivamente. Después se agregó por goteo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-piridinona (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 ta, se agregó por goteo KOH acuoso (70 mL, 210 mmol, 3.0 M) mediante embudo de adición. El baño se removió, y la mezcla de reacción se agitó rápidamente por 1.5 h. Con el matraz de reacción nuevamente en un baño de agua a ta, se agregó lentamente HCl acuoso (70 mL, 140 mmol, 2.0 M) mediante embudo de adición. La mezcla después se extrajo con MTBE (3 x 125 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (etapa gradiente: 5%, después 19% MTBE/hexanos) proporcionó el compuesto raccémico como un aceite amarillo (17 g). La purificación mediante HPLC preparatoria quiral en una columna Amilosa-1 Ohenomenx Lux (5% EtOH/hexanos, 18 mL/min) proporcionó el compuesto del título, el cual fue el primer enantiómero de elución (t_R = 8.9 min),

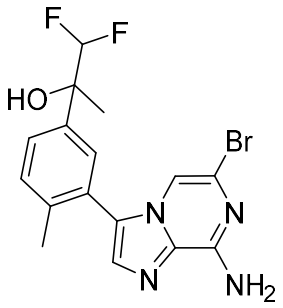
como aceite amarillo (7.1 g, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.40 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.49 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

Etapa 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)



Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primer isómero de elución) (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 dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (50 mg, 0.072 mmol) en THF (2.5 mL) se desgasificó por 5 min con N_2. La mezcla se calentó en un microondas a 135 °C por 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc. Lo filtrado se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-5% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como aceite claro (0.53 g, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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, 12H). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ (M-OH)$^+$: calculado m/z = 295.2; encontrado 295.1.

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



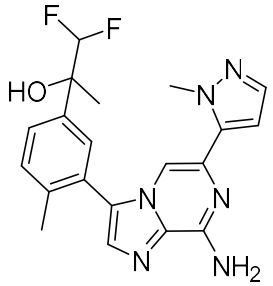
Una mezcla de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1.21 g, 3.56 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 1) (1.10 g, 3.56 mmol), THF (17.8 mL), y 1.0 M K_2CO_3 (ac) (10.7 mL, 10.7 mmol) se desgasificó por 5 min con N_2 antes de la adición de aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (581 mg, 0.711 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente por 2 min con N_2. La mezcla de reacción después se calentó en un recipiente sellado a 80 °C durante la noche. La capa acuosa se removió, y la capa orgánica se concentró. La purificación mediante gel de sílice (50-100% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1.15 g, 81%). ^{1}H NMR (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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.26 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.28 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F). LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 397.0, 399.0; encontrado 397.0, 399.0.

Etapa 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, 1.2 TFA (Isómero 1)

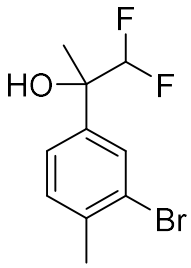
Un recipiente se cargó con 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1) (0.87 g, 2.2 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (0.36 g, 0.44 mmol), y éster pinacol del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-borónico (1.4 g, 6.6 mmol). Se agregaron THF (5.0 mL) y después 1.0 M K_2CO_3 (ac) (5.5 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 brevemente y después se calentó a 80 °C por 12 h. La mezcla

de reacción se filtró a través de un obturador de Celite® y Na_2SO_4 y después se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, 12–30% MeCN/0.1% de TFA (ac) durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título (0.46 g, 40%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.67 (br s, 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). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74.56 (s), -128.94 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, *J* = 270, 56 Hz). LCMS para $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 399.2; encontrado 399.1.

Ejemplo 30. 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 (Isómero 2)



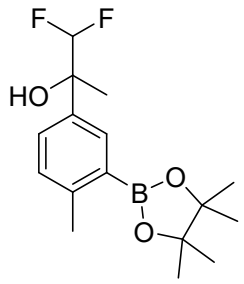
Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo a la síntesis del Ejemplo 29, Etapa 1. La purificación del compuesto raccémico mediante HPLC preparatoria quiral en una columna Amilosa-1 Ohenomenx Lux (5%

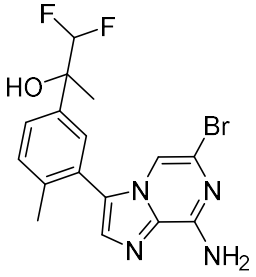
EtOH/hexanos, 18 mL/min) proporcionó el compuesto del título, el cual es el segundo enantiómero de elución (t_R = 11.6 min; Isómero 2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.39 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -130.48 (dd, *J* = 280, 57 Hz).

Etapa 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)



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 29, Etapa 2, sustituyendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2) por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: calculado m/z = 295.2; encontrado 295.1.

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



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 28, Etapa 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) por 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Isómero 1). LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 397.0, 399.0; encontrado 397.0, 399.0.

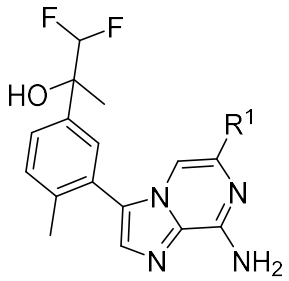
Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2)

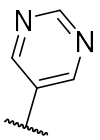
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 29, Etapa 4, sustituyendo 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 2) por 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Isómero 1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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 (br 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). LCMS para $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 399.2; encontrado 399.2.

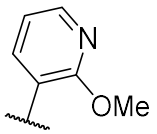
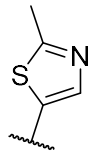
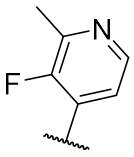
Ejemplos 31 a 48, 100, 106 y 108.

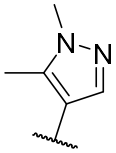
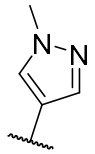
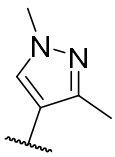
Los Ejemplos 31 a 48, 100, 106 y 108, se sintetizaron de conformidad con procedimientos análogos a aquellos presentados en el Ejemplo 28, Etapa 3 (Método A); Ejemplo 29, Etapa 4 (Método B); o Ejemplo 30, Etapa 4 (Método C). Los datos son listados en la Tabla 3.

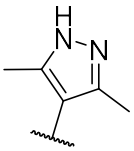
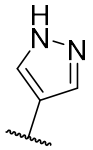
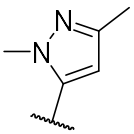
Tabla 3.

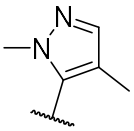


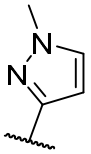
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
31	3-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamida		**A**	456.1	
32	2-(3-(8-Amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	397.1	

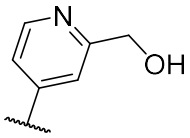
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
33	2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	426.1	
34	2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	416.2	
35	2-(3-(8-Amino-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**A**	428.3	

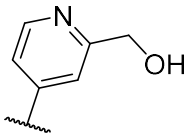
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
36	2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	413.1	
37	2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	399.1	
38	2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	413.2	

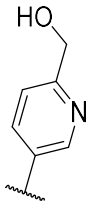
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
39	2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	413.1	
40	2-(3-(8-Amino-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	385.1	
41	2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	413.2	

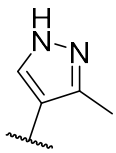
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
42	2-(3-(8-Amino-6-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	413.1	

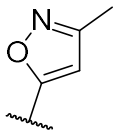
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
43	2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	399.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (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).

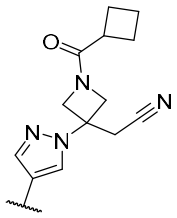
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
44	2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 1)		**B**	426.1	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 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).

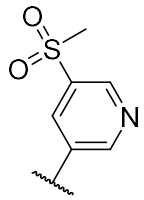
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
45	2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (isómero 2)		**C**	426.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (apparent s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 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 (br s, 1H) 5.41 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

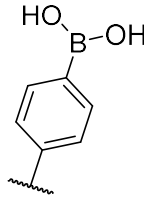
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
46	2-(3-(8-Amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol trifluoroacetato (isómero 1)		**B**	426.5	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.46 (apparent d, *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).

Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
47	2-(3-(8-Amino-6-(3-metil-1*H*-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 NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74.10 (s), -128.91 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, *J* = 270, 56 Hz).

Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
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 NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 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 (br 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).

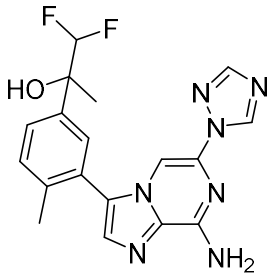
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
100	2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclobutanecarbonil)azetidin-3-il)acetonitrilo		**B***	561.2	

Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
106	2-(3-(8-Amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol		**B**	474.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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 (br 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). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -73.4, -129.25 (apparent d, *J* = 56 Hz), -129.27 (apparent d, *J* = 56 Hz).

Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
108	sal de trifluoroacetato del ácido (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)borónico (1.3TFA:1 molécula Ejemplo 108)		**B**	439.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (apparent d, *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). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74.31 (s), -128.9 (dd, *J* = 270, 57 Hz), -129.6 (dd, *J* = 270, 56 Hz)

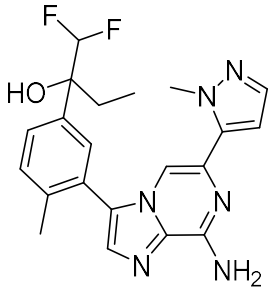
B* indica derivatización adicional después del acoplamiento suzuki descrito (Desprotección y o tapando con cloruros de ácido o cloruros de sulfonilo).

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

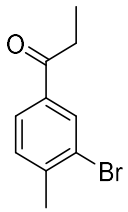


Una mezcla de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (del Ejemplo 28, Etapa 1) (9 mg, 0.02 mmol), 1,2,4-triazol (5 mg, 0.07 mmol), y Cs_2CO_3 (22 mg, 0.07 mmol) en NMP (62 µL) se calentó a 110 °C por 2 h y después a 120 °C por 3.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 30–41% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1 mg, 10%). LCMS para $C_{18}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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

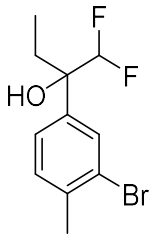


Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)propan-1-ona



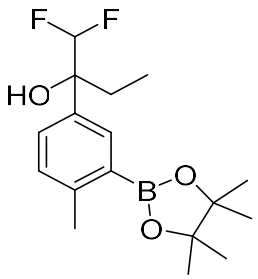
A una solución de 3-bromo-*N*-metoxi-*N*,4-dimetilbenzamida (0.36 g, 1.4 mmol) en THF (5.6 mL) a 0 °C, se agregó por goteo bromuro de etilmagnesio en THF (4.2 mL, 4.2 mmol, 1.0 M). El baño a 0°C se removió, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió una vez más a 0 °C, y la reacción se apagó con NH_4Cl sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-15% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.29 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol



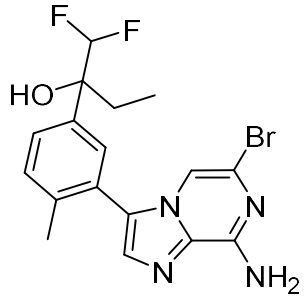
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo a los Ejemplos 26 y 27, Etapa 1, sustituyendo 1-(3-bromo-4-metilfenil)propan-1-ona por 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 5.70 (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 NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.89 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -131.16 (dd, *J* = 280, 56 Hz).

Etapa 3. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo a los Ejemplos 26-27, Etapa 2, sustituyendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. LCMS para $C_{17}H_{24}BF_2O_2$ $(M\text{-}OH)^+$: calculado m/z = 309.2; encontrado 309.2.

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

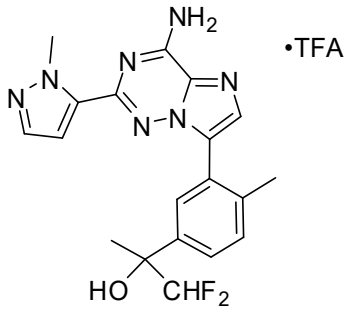


El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 28, Etapa 2, sustituyendo 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol por 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol. LCMS para $C_{17}H_{18}BrF_2N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 411.1, 413.1; encontrado 411.0, 413.1.

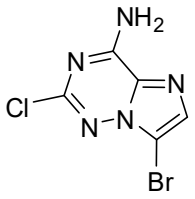
Etapa 5. Trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 29, Etapa 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). ^{1}H NMR (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 NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.29 (s), -128.57 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -130.62 (dd, *J* = 270, 56 Hz). LCMS para $C_{21}H_{23}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 413.2; encontrado 413.2.

Ejemplo 51. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiómero único)



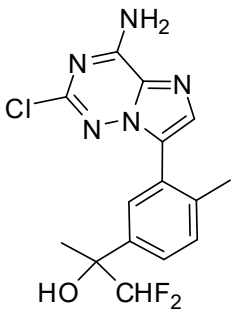
Etapa 1. 7-Bromo-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



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 amoniaco (2M/EtOH) (3 ml, 6.00 mmol) y THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y los volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo se lavó con éter, se filtró, y se secó con aire para proporcionar el compuesto del título como sólido púrpura (79 mg, 89%). LCMS calculado para $C_5H_4BrClN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 247.9, encontrado: 247.9.

Etapa 2. 2-(3-(4-Amino-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol



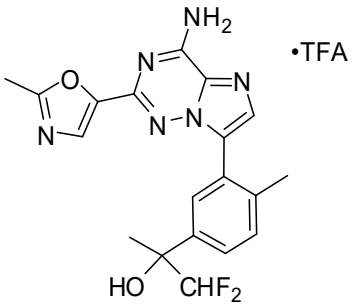
Una mezcla de 7-bromo-2-cloroimidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (55 mg, 0.22 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propan-2-ol (isómero 1) (del Ejemplo 29, Etapa 2) (90 mg, 0.29 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24.3 mg, 33 µmol), y carbonato de potasio (1M/H_2O, 0.55 ml, 0.55 mmol) en dioxano (3 ml) se asperjó con N_2 por 5 min y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió 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 $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 58%). LCMS calculado para $C_{15}H_{15}ClF_2N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 354.1, encontrado: 354.0.

Etapa 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)

Una mezcla de 2-(3-(4-amino-2-cloroimidazo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-

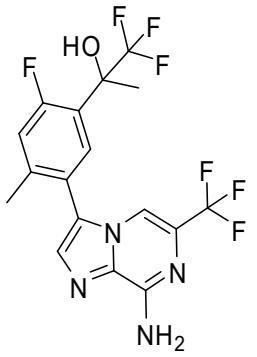
difluoropropan-2-ol (45 mg, 0.13 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (79 mg, 0.38 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20.8 mg, 25 µmol), y carbonato de sodio (1M/H_2O, 0.38 ml, 0.38 mmol) en dioxano (3.0 ml) se asperjó con N_2 por 5 min y se calentó a 130 °C en el microondas por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de celite®, y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC prep (pH = 2) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 30%). LCMS calculado para $C_{19}H_{20}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: 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)

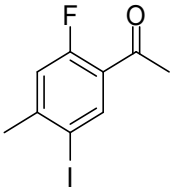


Este compuesto se sintetizó de conformidad con el procedimiento descrito por el Ejemplo 51, utilizando 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en la etapa 3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 2H), 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). LCMS calculado para $C_{19}H_{19}F_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: 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

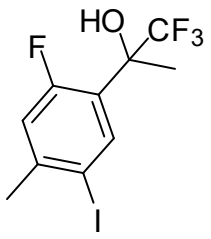


Etapa 1. 1-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)etan-1-ona



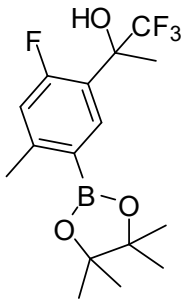
A una solución a 0°C de 2-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo (300 mg, 1.02 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (119 mg, 1.22 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio 3M en Et_2O (2.0 ml, 6.1 mmol) y la solución se dejó calentarse gradualmente a temperatura ambiente mientras se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de apagarse 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 Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (40 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar el producto deseado (174 mg, 61% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.31 (m, 1H), 7.00 (dt, *J*= 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.62 (bs, 3H), 2.47 (bs, 3H).

Etapa 2. 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)propan-2-ol



A una solución a 0°C de 1-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)etan-1-ona (174 mg, 0.626 mmol) se agregó 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 calentarse gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se apagó por la adición de metanol y se purificó por Cromatografía CombiFlash (20 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar el producto deseado (150 mg, 69% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 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



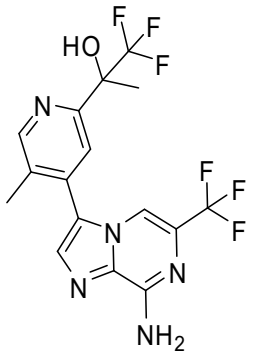
Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)propan-2-ol (122 mg, 0.350 mmol), acetato de potasio (103 mg, 1.05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (134 mg, 0.526 mmol), y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (29 mg, 0.035 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 varias veces

antes del calentamiento a 105 °C en un recipiente sellado durante la noche. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los inorgánicos se lavaron completamente con acetato de etilo y lo filtrado se concentró *in vacuo*. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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, 12H).

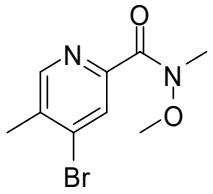
Etapa 4. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Etapa 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 $Pd(Ph_3P)_4$ (16 mg, 14 µmol) en 1,4-dioxano (0.6 ml) y agua (0.06 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 (g) varias veces antes de calentarse *mediante irradiación de microondas* en un recipiente 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 $Pd(Ph_3P)_4$ (8 mg, 7 µmol) se agregó y la agitación se continuo a 130 °C por 1.5 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los inorgánicos se lavaron completamente con acetato de etilo y el producto crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (12 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20% metanol/ diclorometano) seguido por la purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, 33–51% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 12 min, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para $C_{17}H_{13}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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

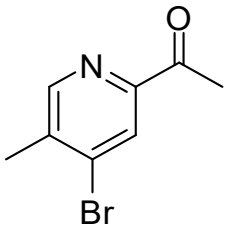


Etapa 1. 4-bromo-N-metoxi-N,5-dimetilpicolinamida



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 crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (40 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar el producto deseado (345 mg, 78 % de rendimiento). LCMS para $C_9H_{11}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 259.1/261.1; encontrado 259.1/261.1.

Etapa 2. 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-ona



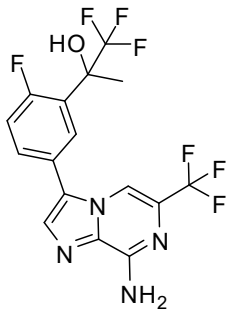
A una solución a 0°C de 4-bromo-*N*-metoxi-*N*,5-dimetilpicolinamida (345 mg, 1.33 mmol) en THF (6 ml) se agregó 3 M bromuro de metilmagnesio (0.6 ml, 1.8 mmol) por

goteo y la solución resultante se dejó calentarse gradualmente a temperatura ambiente mientras se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de apagarse 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 *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (40 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-60% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar el producto deseado (155 mg, 54 % de rendimiento). LCMS para C_8H_8BrNO $(M+H)^+$: calculado m/z = 214.1/216.1; encontrado 214.0/ 216.0.

Etapa 3. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Se usó un procedimiento análogo al que se describe por Ejemplo 53 etapas 2-4, sustituyendo 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-ona como la cetona para obtener el compuesto del título. LCMS para $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 406.3; encontrado 406.1.

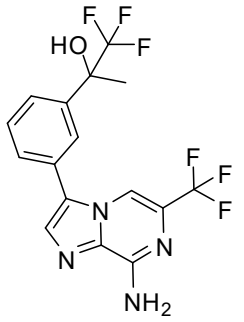
Ejemplo 55. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



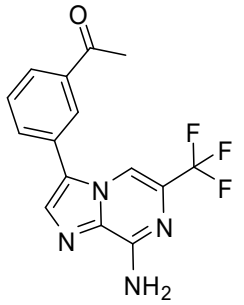
Un procedimiento análogo al que se describe por Ejemplo 53 etapas 2-4 se usó, sustituyendo 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona como la cetona para obtener el

compuesto del título. LCMS para $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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



Etapa 1. 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)etan-1-ona



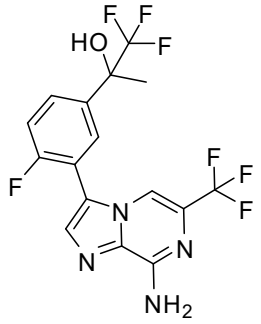
Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Etapa 6; 50 mg, 0.18 mmol), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ona (88 mg, 0.36 mmol), carbonato de potasio (74 mg, 0.53 mmol), y $Pd(Ph_3P)_4$ (25 mg, 0.021 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0.20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 (g) varias veces antes de calentarse en un recipiente sellado a 120 °C por 2 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los inorgánicos se lavaron completamente con acetato de etilo y el producto crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (12 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-15% metanol/ diclorometano) para proporcionar el producto deseado (66 mg, el cual se trató

como 57 mg). LCMS para $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 321.3; encontrado 321.1.

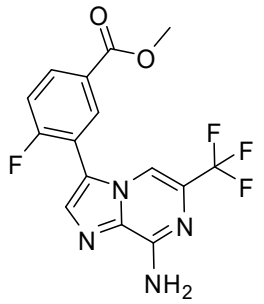
Etapa 2. 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Se usó un procedimiento análogo al Ejemplo 53 etapa 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 cruda se purificó por Cromatografía CombiFlash (12 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-15% metanol/ diclorometano) seguido por una segunda purificación en HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, 30–48% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 12 min, 60 mL/min) para proporcionar el producto deseado. LCMS para $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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

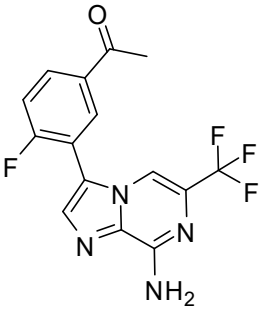


Etapa 1. 3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoato de metilo



Se usó un procedimiento análogo al Ejemplo 56 etapa 1, sustituyendo ácido (2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico como el ácido borónico para obtener el producto deseado (41 mg, 65% de rendimiento). LCMS para $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 355.3; encontrado 355.1.

Etapa 2. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)etan-1-ona



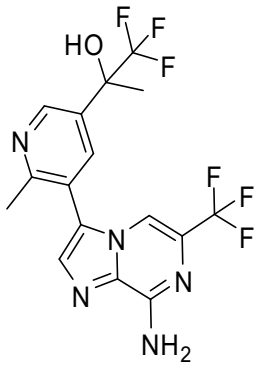
A una solución a 0°C de 3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoato de etilo (41 mg, 0.11 mmol) y clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (11.1 mg, 0.114 mmol) en THF (0.8 ml) se agregó 3.0 M bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0.2 ml, 0.6 mmol) y la solución se dejó calentarse gradualmente a temperatura ambiente mientras se agita por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de apagarse 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 *in vacuo*. El producto

crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (12 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-15% metanol/ diclorometano) para proporcionar el producto deseado (24 mg, 75 % de rendimiento). LCMS para $C_{15}H_{10}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 339.3; encontrado 339.0.

Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

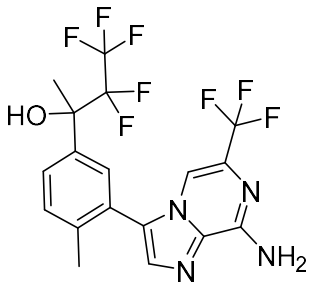
Se usó un procedimiento análogo al Ejemplo 56, etapa 2, sustituyendo 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)etan-1-ona como la cetona para obtener el compuesto del título. LCMS para $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 409.3; encontrado 409.1.

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

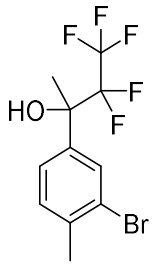


Se usó un procedimiento análogo al Ejemplo 54, etapas 1-3, sustituyendo ácido 5-bromo-6-metilnicotínico como el ácido carboxílico de partida para obtener el compuesto del título. LCMS para $C_{16}H_{13}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 406.3; encontrado 406.1.

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)

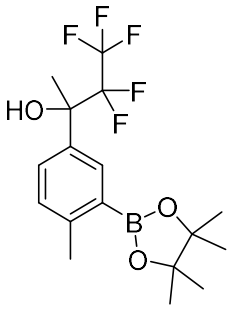


Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol



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 agregó fluoruro de tetrabutilamonio (4 µL, 4 µmol, 1.0 M en THF). El baño a 0°C se removió, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, y se agregó una porción adicional de fluoruro de tetrabutilamonio (0.47 mL, 0.47 mmol, 1.0 M en THF). El baño a 0°C se removió, y la mezcla de reacción se agitó por 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (2-20% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (78 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77.84 (s, 3F), -121.37 (d, *J* = 280 Hz, 1F), -123.02 (d, *J* = 280 Hz, 1F).

Etapa 2. 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



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo a los Ejemplos 26-27, Etapa 2, sustituyendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol por 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. LCMS para $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 381.2; encontrado 381.1.

Etapa 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)

Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (Ejemplo 4, Etapa 6; 15 mg, 0.053 mmol), aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (8.7 mg, 10.7 µmol), 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 µL, 0.11 mmol) se desgasificó con N_2 por 5 min y después se calentó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 33–53% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto raccémico (14 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (br s, 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 NMR (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). LCMS para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 455.1; encontrado 455.1.

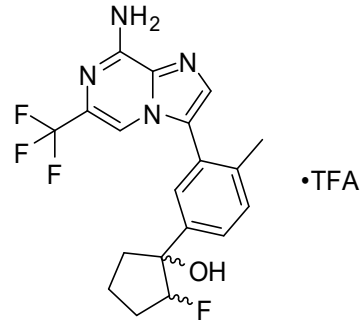
Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (Enantiómeros 1-2)

La purificación de una porción del compuesto raccémico de la Etapa 3 mediante HPLC quiral en una columna AM-1 (10% hexano/EtOH, 18 mL/min) proporcionó el Ejemplo 59 como un residuo claro (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).

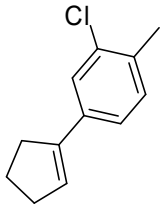
Ejemplo 59 (Enantiómero 1): LCMS para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 455.1; encontrado 455.2.

Ejemplo 60 (Enantiómero 2): LCMS para $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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)



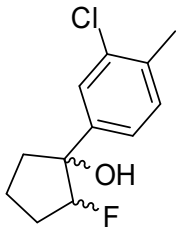
Etapa 1. 2-Cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metilbenceno



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

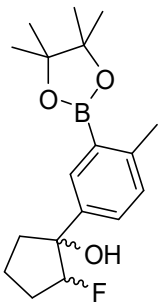
g, 3.50 mmol, Combi-Bloques, PN-2510), solución de Na_2CO_3 (2.0 M, 4.4 mL, 8.8 mmol) y complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) con diclorometano (162 mg, 0.198 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó en un recipiente sellado a 110 °C en un baño de aceite por 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en hexanos (520 mg, 92%). ^{1}H NMR (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).

Etapa 2. 1-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (mezcla de cuatro isómeros)



A una solución de 2-cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metilbenceno (0.050 g, 0.26 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó H_2O (0.8 mL) y Selectfluor® (0.110 g, 0.311 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 80 °C por 5 minutos. Se removió acetonitrilo *in vacuo* 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 por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-30% EtOAc en hexanos para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0.040 g, 67%).

Etapa 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)



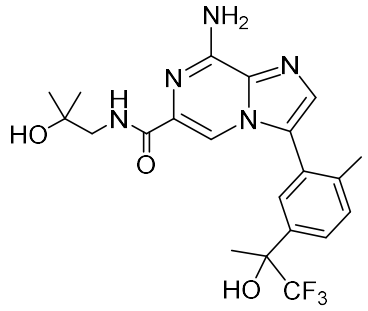
Una mezcla desgasificada de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (0.040 g, 0.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (89 mg, 0.350 mmol), acetato de potasio (57 mg, 0.58 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (3.2 mg, 3.5 µmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (6.7 mg, 0.014 mmol) en dioxano (1.16 mL) se calentó en un recipiente sellado a 120 °C por 1.5 horas. Cantidades idénticas de cada reactivo se agregaron y el calentamiento continuó a 120 °C por 2 horas adicionales. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un cartucho de 0.5 micrómetros, se enjuagó con EtOAc adicional. Lo filtrado se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional.

Etapa 4. 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)

Un recipiente para 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, Etapa 6; 0.049 g, 0.18 mmol, AFFINITY, ARI-0167) y THF (3 mL), seguido por la adición de solución K_2CO_3 (1.0 M, 0.525 mL, 0.525 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (0.029 g, 0.035 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó por separación con N_2 y se calentó en un baño de aceite mantenido a 90 °C por 3 horas. Se agregaron 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina adicional (Ejemplo 4, Etapa 6; 0.024 g, 0.086 mmol), solución de K_2CO_3 (1.0 M, 0.2 mL, 0.2 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (0.011 g, 0.013 mmol) y la reacción se continuó a

90 °C por 1 hora. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y lo filtrado se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se diluyó con MeCN y H_2O, se filtró y se purificó por HPLC-MS preparativa (pH = 2) y se liofilizó para proporcionar el producto como la sal TFA (7 mg, 7%). LCMS calculado para $C_{19}H_{19}F_4N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 395.1, encontrado: 395.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 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 (br 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 NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.8 (s), -73.7 (s), -172.6 – -173.1 (m).

Ejemplos 62-63. 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómeros 1-2)



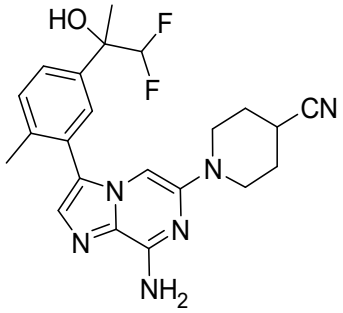
Una solución de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (Ejemplo 8, 0.080 g, 0.203 mmol) en THF (3.38 mL) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0.181 g, 2.03 mmol) seguido por trimetilaluminio (0.507 mL, 1.01 mmol) (2 M en tolueno) 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 una almohadilla de Celite. Después se enjuagó con MeOH (2x), lo filtrado se concentró a 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 fue una

mezcla de enantiómeros. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 12% etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 18 mL/min, carga ~ 8 mg en 800 µL etanol). El primer pico que se eluyó tiene un tiempo de retención de 11.9 min (Ejemplo 62; Enantiómero 1). El segundo pico que se eluyó tiene un tiempo de retención de 16.1 min (Ejemplo 63, Enantiómero 2).

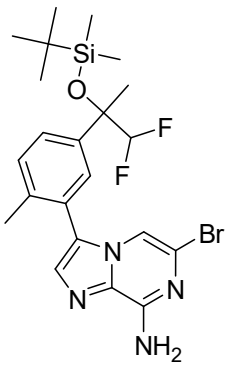
Ejemplo 62 (Enantiómero 1): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). LCMS para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 452.2; Encontrado: 452.1.

Ejemplo 63 (Enantiómero 2): ^{1}H NMR (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). LCMS 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-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil) imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo

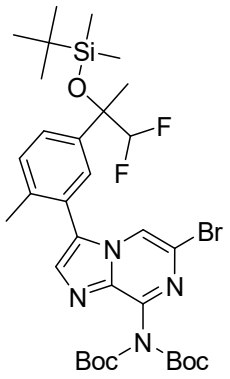


Etapa 1. 6-Bromo-3-(5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



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 agregó secuencialmente 2,6-lutidina (0.59 mL, 5.1 mmol) y trifluorometan-sulfonato *de terc*-butildimetilsililo (0.70 mL, 3.0 mmol) y la solución resultante se agitó en un recipiente sellado a 60 °C por 4 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió a 0 °C y se apagó por 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), 5% LiCl (ac) (3 x 4 mL), 50% salmuera/agua (2 x 4 mL), y salmuera (2 x 4 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (40 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-60% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para $C_{22}H_{30}BrF_2N_4OSi$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 511.1, 513.1; encontrado 511.1, 513.1.

Etapa 2. (6-bromo-3-(5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de di-terc-butilo

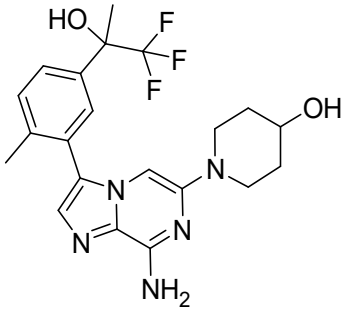


Una solución de 6-bromo-3-(5-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (523 mg, 1.02 mmol), dicarbonato de di-*terc-butilo* (0.71 mL, 3.1 mmol), y DMAP (18 mg, 0.15 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron una segunda alícuota de dicarbonato de di-*terc-butilo* (300 µL, 1.3 mmol) y DMAP (9 mg, 0.07 mmol) y la agitación continuó por 5 h. El producto crudo se purificó por Cromatografía CombiFlash (40 g columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para $C_{27}H_{38}BrF_2N_4O_3Si$ $(M\text{-}Boc+2H)^+$: calculado m/z = 611.2, 613.2; encontrado 611.3, 613.3.

Etapa 3. 1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-carbonitrilo

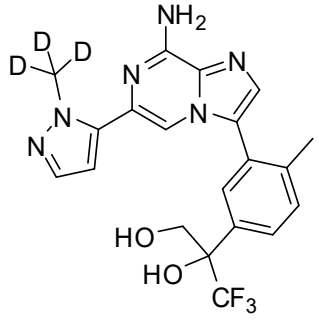
Una mezcla de (6-bromo-3-(5-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamato de di-*terc-butilo* (19 mg, 0.031 mmol), piperidin-4-carbonitrilo (10. mg, 0.093 mmol), terc-butóxido de sodio (11.9 mg, 0.124 mmol), y *t*BuXPhos Pd G3 (Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8]) (3.7 mg, 4.7 µmol) en dioxano (0.57 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 varias veces antes del calentamiento a 100 °C en un recipiente sellado durante la noche. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se filtró a través de una almohadilla de celite y lo filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se trató con TFA (1 mL), y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el producto crudo se re-disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH 2, 10–28% MeCN/0.1% de TFA (ac) durante 12 min, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para $C_{22}H_{25}F_2N_6O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 427.2; encontrado 427.3.

Ejemplo 65. 1-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-ol

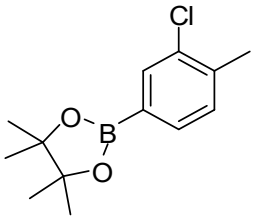


Un procedimiento análogo al que se describe anteriormente en el Ejemplo 64 se usó con la excepción que el material de partida fue 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en la etapa 1 y la amina fue piperdin-4-ol en la etapa 3. LCMS para $C_{21}H_{25}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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-trifluoropropan-1,2-diol (Isómero 1)



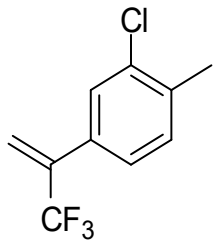
Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno (12.0 g, 58.4 mmol,

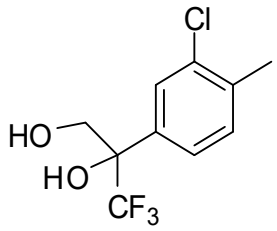
Aldrich), KOAc (17.2 g, 175 mmol), bis(pinacolato)diboro (16.3 g, 64.2 mmol), y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2.39 g, 2.92 mmol) en dioxano (120 mL) se calentó a 80 °C por 5 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-5% EtOAc en hexanos para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (12.2 g, 82%). LCMS calculado para $C_{13}H_{19}BClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 253.1, encontrado: 253.0.

Etapa 2. 2-Cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno



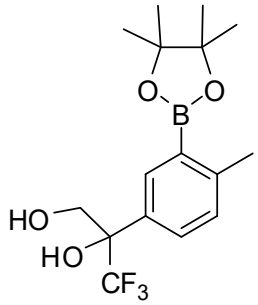
Una mezcla desgasificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12.2 g, 48.1 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (11.8 g, 67.4 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (1.0 M en agua, 144 mL, 144 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.69 g, 2.41 mmol) en THF (300 mL) se calentó bajo N_2 a 65 °C por 5 horas en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un condensador a reflujo. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con 100% hexanos para proporcionar el producto como un aceite amarillo ligero (9.75 g, 92%). ^{1}H NMR (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 NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64.93 (s).

Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol



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 agregó 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, después se filtró y se concentró *in vacuo* para remover 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 instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en hexanos (7.02 g, 75%). LCMS calculado para $C_{10}H_{11}ClF_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 255.0, encontrado: 255.0. ^{1}H NMR (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 NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77.25 (s).

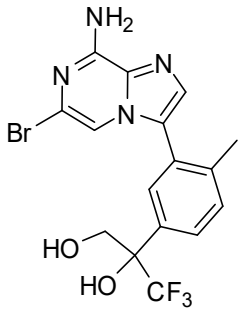
Etapa 4. 3,3,3-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-1,2-diol



Una mezcla desgasificada de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-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), $Pd_2(dba)_3$ (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 recipiente sellado por 1.5 horas. Tras el enfriamiento 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 instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-40% EtOAc en hexanos (1.16 g, 85%).

Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol



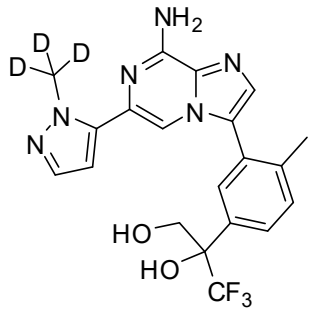
Una mezcla desgasificada de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (480. mg, 1.42 mmol, del Ejemplo 28, Etapa 1), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-1,2-diol (490. mg, 1.42 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (98 mg, 0.085 mmol) en etanol (10 mL) y Na_2CO_3 (2.0 M en agua, 1.77 mL, 3.54 mmol) se calentó a 130 °C en un reactor de microondas por 35 minutos. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-8% MeOH en DCM para proporcionar el producto como un sólido amarillo ligero (0.37 g, 61%). LCMS calculado para $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 431.0, encontrado: 431.0; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (Phenomenex Lux Amilosa-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. Pico 1 se usó en la etapa 6.

Etapa 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-trifluoropropan-1,2-diol (Isómero 1)

Una mezcla desgasificada de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (50.0 mg, 0.116 mmol, Pico 1 de la etapa 5), 1-(metil-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (73 mg, 0.35 mmol, se preparó de conformidad con el procedimiento encontrado en *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 55(13), 467-469; 2012), y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (19 mg, 0.023 mmol) en THF (1.0 mL) y K_2CO_3 (1.0 M, 0.29 mL, 0.29 mmol) se calentó a 95 °C por 2 horas. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-8% MeOH en DCM. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se removió el solvente *in vacuo*. El residuo se disolvió en una mezcla de MeCN/H_2O, se congeló y se liofilizó para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (39 mg, 69%). LCMS calculado para $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436.2, encontrado: 436.1. ^{1}H NMR (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). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d6) δ -75.72 (s).

Ejemplo 67. Sal de trifluoroacetato de 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-trifluoropropan-1,2-diol (Isómero 2)

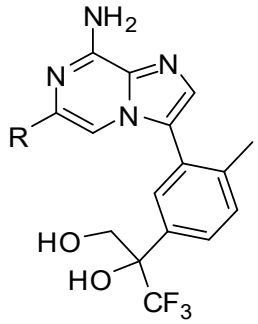


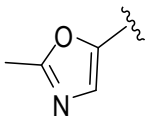
El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 66, Etapa 6 usando el Pico 2 del Ejemplo 66, Etapa 5. El producto se purificó por LC-MS (pH = 2). LCMS calculado para $C_{20}H_{17}D_3F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436.2, encontrado: 436.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 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 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.71 (s), -75.72 (s).

Ejemplo 68.

El compuesto en la Tabla 4 se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 66, usando el Pico 1 de la etapa 5 y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (Ark Pharm) en la etapa 6.

Tabla 4.

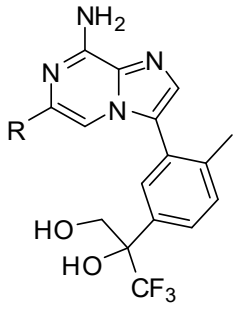


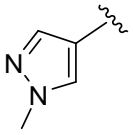
Ej. No.	Nombre	R	LCMS [M+H]+	Espectro NMR
68	2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (enantiómero único preparado)		434.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br 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 NMR (470 MHz, DMSO-d6) δ -75.81 (s)

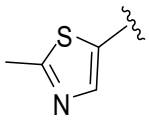
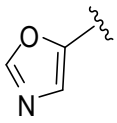
Ejemplos 69-71.

Los Ejemplos 69-71 en la Tabla 5 se prepararon de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 66, usando una mezcla racémica de la etapa 5 y ésteres o ácidos borónicos apropiadamente sustituidos en la etapa 6. Los productos se purificaron mediante LC-MS preparativa (pH = 2).

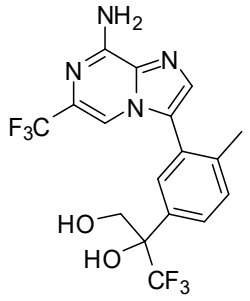
Tabla 5.



Ej. No.	Nombre	R	LCMS [M+H]+	Espectro NMR
69	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (mezcla racémica)		433.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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 NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.41 (s), -75.67 (s)

Ej. No.	Nombre	R	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
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-trifluoropropan-1,2-diol (mezcla racémica)		450.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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 NMR (376 MHz, DMSO-d6) 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-trifluoropropan-1,2-diol (mezcla racémica)		420.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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 NMR (376 MHz, DMSO-d6) 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-trifluoropropan-1,2-diol (Isómeros 1-2)



Una mezcla desgasificada de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-1,2-diol (1.00 g, 2.89 mmol, del Ejemplo 66, Etapa 4), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (0.812 g, 2.89 mmol, del Ejemplo 4, Etapa 6), y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (0.472 g, 0.578 mmol) en THF (30 mL) y K_2CO_3 (1.0 M, 8.67 mL, 8.67 mmol) se calentó a 90 °C en un recipiente sellado por 5 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con dos porciones más de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-8% MeOH/DCM.

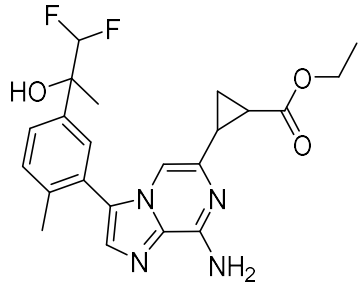
Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (Phenomenex Lux Amilosa-1, 21.2 x 250 mm, 5 µM, carga: 54 mg in 1.8 mL, eluyendo con 15% EtOH en hexanos a 20 mL/min sobre 30 min). Tiempo de retención del pico 1: 16.0 min, Tiempo de retención del pico 2: 21.9 min.

Pico 1 (Ejemplo 72): (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol; Isómero 1): (0.20 g, 34%). LCMS calculado para $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421.1, encontrado: 421.1. ^{1}H NMR (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

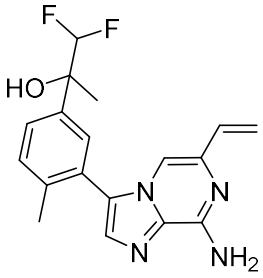
Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO-d6) δ -66.89 (s), -75.89 (s).

<u>Pico 2 (Ejemplo 73)</u>: (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol; Isómero 2): LCMS 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-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilato *de e*tilo (Isómeros 1 y 2)



Etapa 1. 2-(3-(8-Amino-6-vinilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol



Un recipiente para microondas se cargó 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, Etapa 3), viniltrifluoroborato de potasio, (0.19 g, 1.4 mmol), y se agregaron aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II), (82 mg,

0.10 mmol). THF (8.1 mL) y 1.0 M K_2CO_3 (1.4 mL, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 por 5 min y después se calentó a 80 °C por 4 h. El calentamiento se interrumpió, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con 50% NaCl sat., (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (12-100% EtOAc in DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido rojo-marrón (0.16 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (aparente s, 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 (br s, 2H), 5.31 (dd, *J* = 11, 1.8 Hz, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.3 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -130.3 (dd, *J* = 280, 57 Hz). LCMS para $C_{18}H_{19}F_2N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 345.1; encontrado 345.1.

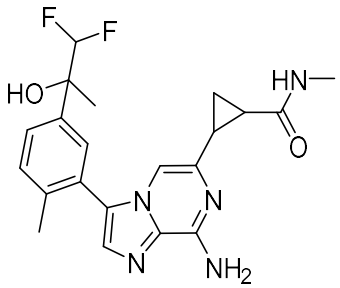
Etapa 2. Sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilato etilo (Isómeros 1 y 2)

Se prepararon dos reacciones en paralelo como sigue: A una solución de 2-(3-(8-amino-6-vinilimidazo[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 recipiente para microondas de 20 ml se agregó lentamente una solución de diazoacetato de etilo (230 µL, 2.2 mmol) en tolueno (7.0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 2.5 días. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó 2-propanol (1.7 mL, 22 mmol). Después del calentamiento a temperatura ambiente, las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron *in vacuo* y la presión se mantuvo a >40 mbar. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, 28–38% MeCN/0.1% de TFA (ac) durante 5 min, 60 mL/min) proporcionó el Ejemplo 74 como un residuo amarillo (Isómero 1; primera elución, t_R = 3.7 min, 39 mg, 33%) y el Ejemplo 75 como una mezcla de un sólido blancuzco y un aceite amarillo (Isómero 2; segunda elución, t_R = 4.5 min, 76 mg, 64%).

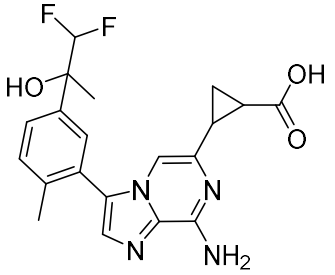
Ejemplo 74 (Isómero 1): LCMS para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 431.2; encontrado 431.1.

Ejemplo 75 (Isómero 2): LCMS para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 431.2; encontrado 431.1.

Ejemplo 76. 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamida



Etapa 1. Ácido 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil) imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxílico



A una solución de sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (8.1 mg, 0.015 mmol; Isómero 2 del Ejemplos 74-75, Etapa 2) in 2:1 THF/MeOH (220 µL) se agregó 2.0 M NaOH (74 µL, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Tras el enfriamiento a 0 °C, se agregó lentamente 0.5 M HCl (330 µL, 0.16 mmol). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 0.5 mL). Las capas

orgánicas se filtraron a través de un obturador de Na_2SO_4, combinaron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un residuo amarillo (6.6 mg). LCMS para $C_{20}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 403.2; encontrado 403.1.

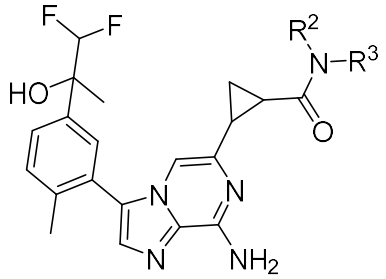
Etapa 2. 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropan-1-carboxamida

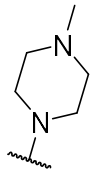
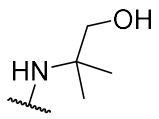
A una mezcla de metilamina (20 µL, 0.05 mmol, 2.0 M en THF), ácido 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxílico (6 mg, 0.02 mmol), y hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (8 mg, 0.02 mmol) en DMF (400 µL) se agregó por goteo *N*,*N*-diisopropiletilamina (5 µL, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 27–41% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.3 mg, 37%). LCMS para $C_{21}H_{24}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 416.2; encontrado 416.3.

Ejemplos 77-78.

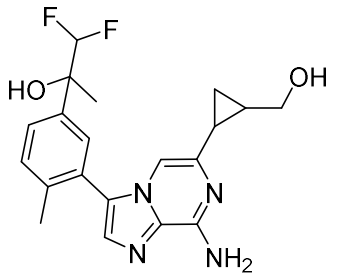
Ejemplos 77-78 se sintetizaron de conformidad con procedimientos análogos a los procedimientos del Ejemplo 76, Etapa 2, sustituyendo 1-metilpiperazina (Ejemplo 77) o 2-amino-2-metil-1-propanol (Ejemplo 78) por metilamina. Los datos son listados en la Tabla 6.

Tabla 6.



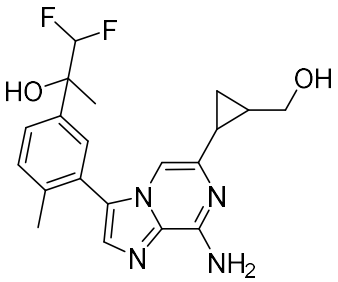
Ej. No.	Nombre	-NR^2R^3	LCMS $[M+H]^+$
77	Sal de trifluoroacetato de (2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona		485.2
78	2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropan-1-carboxamida		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)



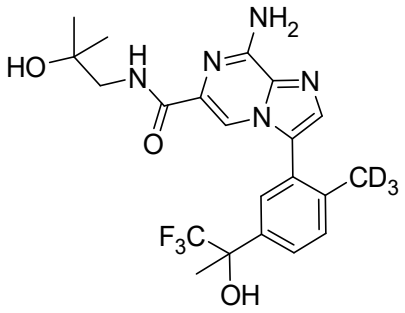
A una solución de sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (2.6 mg, 4.8 μmol; Isómero 2 del Ejemplos 74-75, Etapa 2) en THF (0.25 mL) a 0 °C se agregó hidruro de litio aluminio (9.6 μL, 9.6 μmol, 1.0 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y la reacción se apagó con 1.0 M NaOH (50 μL) seguido por adición de Na_2SO_4. Tras la agitación por 5 min y calentamiento a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con MeOH y se filtró a través de un obturador de Celite. La purificación mediante (pH = 2, 18–38% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó un sólido blanco (2.1 mg). Este material se disolvió en EtOAc y se neutralizó por la adición de 1 M NaOH. Después de la agitación por 25 min, la capa orgánica se removió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se filtraron a través de un obturador de Na_2SO_4, combinaron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un residuo claro (1.2 mg, 65%). LCMS para $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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)

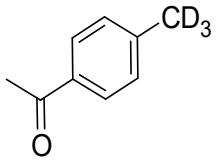


El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 79, sustituyendo sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (Isómero 1 del Ejemplos 74-75, Etapa 2) por sal de trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (Isómero 2 del Ejemplos 74-75, Etapa 2). LCMS para $C_{20}H_{23}F_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 389.2; encontrado 389.3.

Ejemplo 81. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



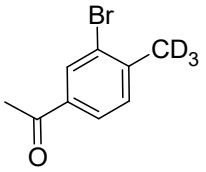
Etapa 1. 1-(4-(Metil-d_3)fenil)etan-1-ona



Una solución de ácido (4-acetilfenil)borónico (1.00 g, 6.10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(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 por 10 min, se trató con yodometano-d_3 (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, 25 °C baño) para dar el producto deseado (546 mg, 65.3%) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). LCMS para $C_9H_8D_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 138.1; Encontrado: 138.1.

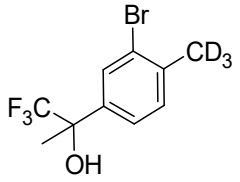
Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona



Una suspensión de cloruro de aluminio (13.6 g, 102 mmol) en diclorometano (24 mL) se trató con 1-(4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona (6.35 g, 46.3 mmol) por goteo mediante jeringa sobre 5 min. El material residual en la jeringa se enjuagó con diclorometano (7.0 mL) y se agregó a la mezcla de reacción por goteo. Después del exoterma inicia, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta por 3 min, se agitó a 35 °C por 5 min, y se trató con bromo (2.38 mL, 46.3 mmol) por goteo sobre 5 min. La mezcla de reacción se agitó por 25 min y después se agregó lentamente en una mezcla de diclorometano (50 mL), 1 N HCl (100 mL), y hielo. La mezcla de reacción residual se enjuagó en la mezcla diclorometano/HCl/hielo con diclorometano adicional. 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 de bicarbonato de sodio y salmuera contienen el producto y estos se combinaron, acidificaron con 1M HCl, y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas todas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 15%) dio el producto deseado (9.08 g, 90.8%) como un sólido amarillo ligero. ^{1}H NMR (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). LCMS para $C_9H_7D_3BrO$ $(M+H)^+$: m/z = 216.0,

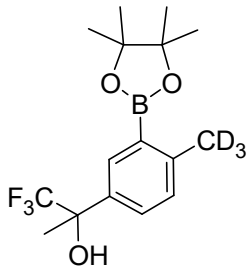
218.0; Encontrado: 216.0, 218.0.

Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-(metil-d3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1, usando 1-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H).

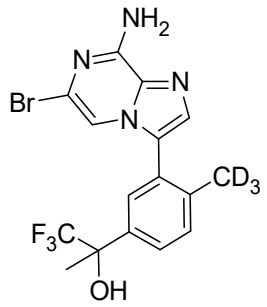
Etapa 4. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol



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 agregó a la mezcla de reacción la cual se desgasificó con nitrógeno por 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 por otros 10 min, y se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) adicional (1.16 g, 1.67 mmol), se desgasificó con

nitrógeno por otros 5 min, y se agitó a 100 °C por 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se enjuagó con THF y acetato de etilo. Lo filtrado se lavó con 1:1 agua/salmuera (300 mL). La capa acuosa se re-extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (14.4 g, 84.7%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (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 (br s, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). LCMS para $C_{16}H_{20}D_3BF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 334.2; Encontrado: 334.3.

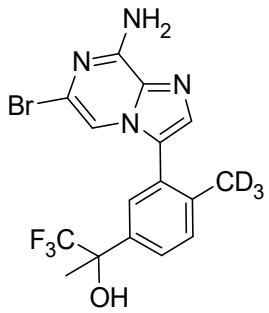
Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (mezcla racémica)



Una solución de 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 (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), se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se trató con aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (5.81 g, 7.11 mmol), y se desgasificó con nitrógeno por otros 5 min. La mezcla de reacción se trató con 1.0 M carbonato de potasio en agua (107 ml, 107 mmol), se desgasificó con nitrógeno por 5 min, y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró sobre Celite. El Celite se enjuagó con acetato de etilo y agua. Lo 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 a un aceite oscuro. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando metanol en

diclorometano (0% - 5%) y la re purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 100%) dio el producto deseado (13.8 g, 92.8%). LCMS para $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 418.1, 420.1; Encontrado: 418.0, 420.0.

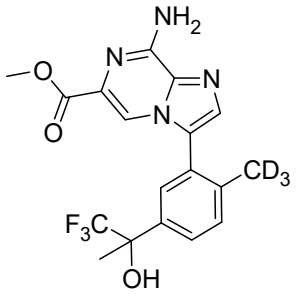
Etapa 6. Segundo enantiómero de elución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



La mezcla racémica de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 20% de etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 20 mL/min, carga ~ 200 mg en 4 mL etanol). El primer pico que se eluyó tiene un tiempo de retención de 9.6 min. El segundo pico que se eluyó tiene un tiempo de retención de 14.6 min.

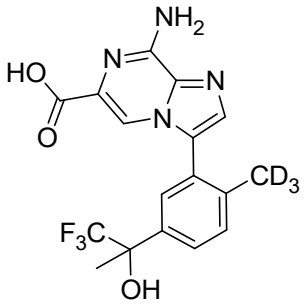
Pico 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H). LCMS para $C_{16}H_{12}D_3BrF_3N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 418.1, 420.1; Encontrado: 418.0, 420.0.

Etapa 7. 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (enantiómero único preparado)



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 5, usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Pico 2 de la etapa 6) como el material de partida. LCMS para $C_{18}H_{15}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 398.1; Encontrado: 398.3.

Etapa 8. Ácido 8-Amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (enantiómero único preparado)



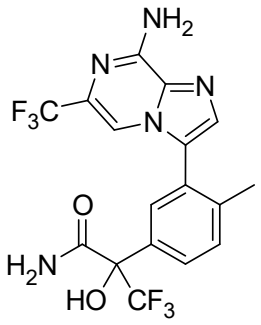
Una solución de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (4.49 g, 11.3 mmol) (enantiómero único de la etapa 7) en metanol (113 mL) se trató con 1.0 M hidróxido de sodio (56.5 mL, 56.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para remover metanol, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL, después 20 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se extrajeron con 1.0 M de hidróxido de sodio 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 bronceado que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H). LCMS para $C_{17}H_{13}D_3F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 384.1; Encontrado: 384.2.

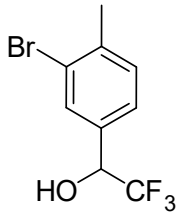
Etapa 9. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida

Una solución de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (4.06 g, 10.6 mmol) (enantiómero único de la etapa 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 por 15 min, se trató con trietilamina (4.43 mL, 31.8 mmol), y se agitó a ta por 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 orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio saturado (150 mL), 11% carbonato de sodio (150 mL), y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un aceite ámbar. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando metanol en diclorometano (0% - 5%) dio el producto deseado (4.28 g, 89.0%) como una espuma. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS para $C_{21}H_{22}D_3F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 455.2; Encontrado: 455.2.

Ejemplo 82. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

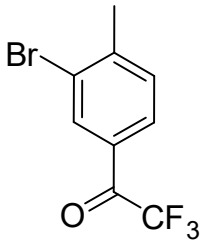


Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol



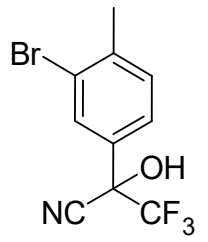
Una solución de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (6.51 g, 32.7 mmol) [Aldrich, 565334] en tetrahidrofurano (65.4 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con trimetil(trifluorometil)silano (6.28 mL, 42.5 mmol). La mezcla amarilla se trató con 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.654 mL, 0.654 mmol) a 0 °C y se agitó por unos pocos minutos a 0 °C. El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción resultante se agitó por 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se trató con agua (6.48 mL, 360 mmol) y 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (6.54 mL, 6.54 mmol). El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 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 bronceado. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando éter de metil terc-butilo (MTBE) en hexanos (0% a 50%) dio el producto deseado (8.42 g, 95.7%) como un aceite amarillo. LCMS para $C_9H_7BrF_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 251.0, 253.0; Encontrado: 250.9, 252.8.

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



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 peryodinano Des-Martin (19.9 g, 46.9 mmol) y se agitó a ta por 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró (por evaporación rotatoria con el baño de agua se ajustado a 30 °C) para un sólido aceitoso que se diluyó con éter dietílico (200 mL) el cual precipitó más sólidos. Esta mezcla se filtró sobre Celite® y el Celite® se enjuagó con éter dietílico adicional (200 mL). Lo filtrado se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (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 dividió entre éter dietílico (150 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (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 purificación adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 267.0, 269.0; Encontrado: 267.1, 268.9.

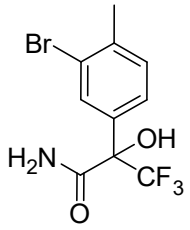
Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanitrilo



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 por 1 h. La reacción se enfrió con un baño de hielo debido a un exoterma después de la adición de 18-corona-6. La mezcla de reacción se concentró (por evaporación rotatoria con el baño de agua se ajustado a 28 °C) para dar un sólido de color óxido. Lo 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) por 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. Los hexanos se reconcentraron dio el producto deseado (8.70 g, 99.8%) como un sólido anaranjado que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_9H_7BrF_3O$ $(M\text{-}CN)^+$: m/z = 267.0, 269.0; Encontrado: 266.9, 269.0.

Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (segundo enantiómero de elución)

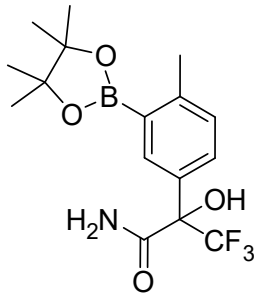


Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanitrilo (8.70 g, 29.6 mmol) in 1,4-dioxano (59.2 mL) a 0 °C se trató con HCl concentrado (9.00 mL, 108 mmol) que ha sido pre-enfriado en un baño de hielo. Mientras se agitó a 0 °C, la mezcla de reacción se burbujeó con gas HCl por 45 min. El baño enfriante se removió y la mezcla de reacción se agitó a ta por 61 h. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno por 10 min para remover algo 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 por cromatografía en columna instantánea 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 Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 95% etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 18 mL/min, cargando aproximadamente 100 mg en 2 mL etanol) para dar el segundo enantiómero de elución (4.50 g, 48.8%) como un aceite amarillo viscoso. El primer enantiómero que se eluyó tiene un tiempo de retención de 4.0 min., el segundo enantiómero que se eluyó tiene un tiempo de retención de 5.3 min.

Segundo enantiómero de elución: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS para $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 312.0, 314.0; Encontrado: 312.0, 314.0.

Etapa 5. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida



Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (3.57 g, 11.5 mmol) (Ejemplo 1, Etapa 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 por 5 min. La mezcla de reacción se trató con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.482 g, 0.687 mmol), se desgasificó por 5 min, y se agitó a 100 °C por 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

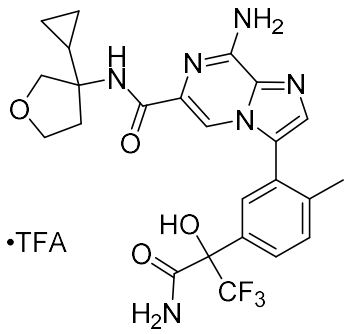
adicional (100 mL). Lo filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a una espuma marrón. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (3.35 g, 81.5%) como una espuma amarilla. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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, 12H). LCMS para $C_{16}H_{22}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 360.2; Encontrado: 360.1.

Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

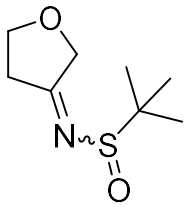
Una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (7.50 g, 26.7 mmol) y 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (10.5 g, 29.4 mmol, Ejemplo 82, Etapa 5) en 1,4-dioxano (133 mL) se trató con 1.0 M carbonato de potasio en agua (53.4 mL, 53.4 mmol), se desgasificó con nitrógeno 5 min, se trató con aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (3.27 g, 4.00 mmol), se desgasificó con nitrógeno por 5 min adicionales y se agitó a 100 °C por 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 enjuagó con acetato de etilo adicional. La capa acuosa de lo 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 a una espuma marrón. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MeOH en diclorometano (0% to 10%) dio el producto deseado como una espuma roja/marrón que no fue completamente pura. Este material se re purificó por cromatografía en columna instantánea usando MeOH en diclorometano (0% to 15%) para dar el producto deseado como una espuma anaranjada/marrón que aún no fue completamente pura. Este material se re purificó por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo (que contiene 5% MeOH) en hexanos (0% a 100%) para dar el producto deseado como una espuma blanca que aún contiene una impureza. Este material se re purificó por cromatografía en columna instantánea

usando acetonitrilo (que contiene 5% MeOH) en diclorometano (0% a 100%) para dar el producto deseado (4.67 g, 40.4%) como una espuma blanca. ^{1}H NMR (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). LCMS para $C_{17}H_{14}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: 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-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida

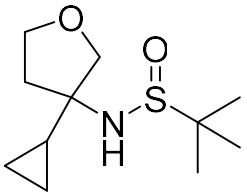


Etapa 1. N-(Dihidrofuran-3(2H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



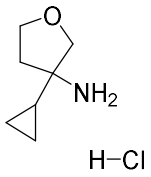
Una solución de dihidrofuran-3(2*H*)-ona (300 mg, 3.48 mmol), 2-metilpropan-2-sulfinamida (422 mg, 3.48 mmol), y isopropóxido de titanio(IV) (1.07 ml, 3.66 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se vertió en salmuera. La suspensión se filtró y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se usó sin purificación. LCMS calculado para $C_8H_{16}NO_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 190.1, encontrado: 190.1.

Etapa 2. N-(3-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una solución de *N*-(dihidrofuran-3(2*H*)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (40 mg, 0.21 mmol) en tolueno (1 ml) a -78 °C se agregó trimetilaluminio (0.12 ml, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 min. En un recipiente de reacción separado, una solución de bromociclopropano (60 µl, 0.75 mmol) en Et_2O (1.0 ml) a -78 °C se trató con *sec*-butillitio (0.54 ml, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1 h. La solución que contiene el complejo de sulfinamida se transfirió por goteo mediante cánula a la solución recientemente preparada de ciclopropillitio (0.85 ml, 0.63 mmol) en Et_2O (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó 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 usó sin purificación. LCMS calculado para $C_{11}H_{22}NO_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 232.1, encontrado: 232.2.

Etapa 3. Clorhidrato de 3-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-amina



N-(3-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (49 mg, 0.21 mmol) se agitó en HCl (4M/dioxano) (2 ml)/MeOH (2 ml) por 30 min y se concentró. El sólido residual se trituró con éter y se usó sin purificación. Se asumió el rendimiento cuantitativo y no se recolectaron datos analíticos.

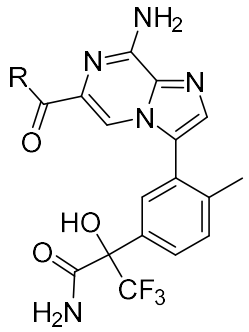
Etapa 4. Trifluoroacetato de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida

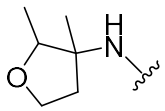
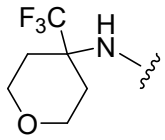
A una solución de ácido 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxílico (10 mg, 24 µmol), clorhidrato de 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-amina (10 mg, 73 µmol), y HATU (11 mg, 29 µmol) en DMF (1.0 ml) se agregó DIPEA (13 µl, 73 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (pH 2). LCMS calculado para $C_{24}H_{26}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 519.2, encontrado: 519.2.

Ejemplos 84-85.

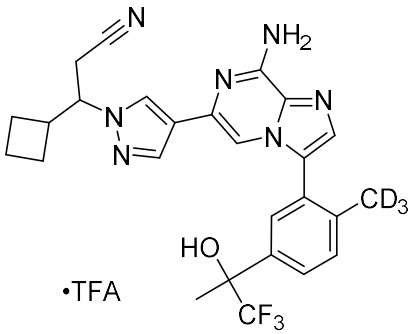
Estos compuestos se sintetizaron de conformidad con el procedimiento resumido en el Ejemplo 83, utilizando la amina comercialmente disponible apropiada en la etapa 4.

Tabla 7.



Ej. No.	Nombre	R	LCMS [M+H]+
84	Trifluoroacetato de 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, (mezcla de diastereómeros)		507.2
85	Trifluoroacetato de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida		561.2

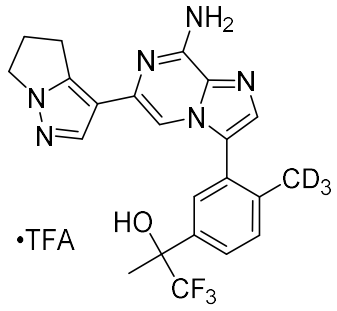
Ejemplo 86. Trifluoroacetato 3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanitrilo



A una solución de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol [Ejemplo 81, Etapa 5] (10 mg, 24 µmol), 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propanitrilo (10.8 mg, 36

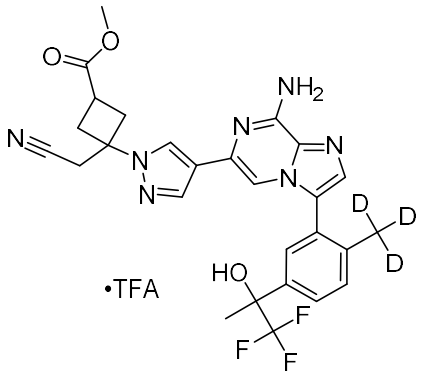
μmol, como se describe en el documento WO2009064835), y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2 mg, 2.4 μmol) en dioxano (1 ml) y agua (0.5 mL) se agregó carbonato de sodio (7.6 mg, 72 μmol). La mezcla de reacción se asperjó con N_2 y se calentó a 100 °C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó por HPLC prep (pH 2). LCMS calculado para $C_{26}H_{24}D_3F_3N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 513.2, encontrado: 513.3.

Ejemplo 87. Trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

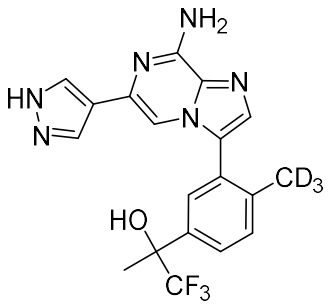


Este compuesto se preparó siguiendo un procedimiento idéntico al que se describe por el Ejemplo 86, utilizando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol (Aurum Pharmatech) en lugar de 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propanitrilo. LCMS calculado para $C_{22}H_{19}D_3F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 446.2, encontrado: 446.1.

Ejemplo 88. Trifluoroacetato de 3-(4-(8-amino-3-(2-(metil-d*3*)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutan-1-carboxilato de metilo,



Etapa 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



Una mezcla de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (150 mg, 0.36 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc-butilo* (158 mg, 0.54 mmol), aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (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 asperjó con N_2 y se calentó a 100 °C por 3 h. La mezcla de reacción se dividió 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 $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0-100% EtOAc/hexanos seguido por 0-25% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (se asumió el rendimiento cuantitativo). LCMS calculado para $C_{19}H_{15}D_3F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 406.2, encontrado: 406.2.

Etapa 2. Trifluoroacetato de 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)ciclobutan-1-carboxilato de metilo,

A una solución de 2-(3-(8-amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (20 mg, 49 µmol) en acetonitrilo (1 ml) se agregó 3-(cianometilen)ciclobutan-1-carboxilato de metilo (37 mg, 0.25 mmol) y DBU (37 µl, 0.25 mmol, como se describe en el documento WO2009114512), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN, se filtró, y se purificó por HPLC prep (pH 2). LCMS calculado para $C_{27}H_{24}D_3F_3N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 557.2, encontrado: 557.2.

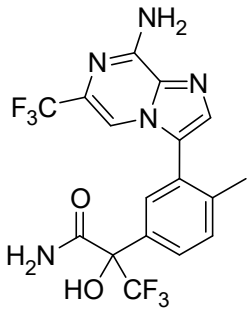
Ejemplos P1-P6.

En los Ejemplos P1-P6 a continuación, se llevó a cabo el análisis de Difracción en Polvo de Rayos X en un instrumento Difractrómetro en Polvo de Rayos X (XRPD) Bruker D8 Advance ECO con los siguientes parámetros: fuente de radiación es Cu a 1.5418 Å y detector LYNXEYETM detector y rayos X en polvo de 40 KV. 25mA. El polvo de la muestra se dispersó en un portamuestra de antecedente cero. Las condiciones de medición general son: Ángulo de Inicio -3°; ángulo de Detención-30°; Muestreo-0.015 grad; y Velocidad de Barrido- 2 deg/min.

Se llevó a cabo la Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) en un Instrumento TA de Calorimetría de Barrido Diferencial, Discovery DSC2500 con automuestreador. Las condiciones experimentales generales son: 20-300°C a 10°C/min, flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min, usando una charola de muestra de aluminio.

Se llevó a cabo en análisis termogravimétrico (TGA) en un TA Instrument Thermogravimetric Analyzer, TGA5500 con un automuestreador en las siguientes condiciones: Elevación a 10 °C/min. de 25 °C a 600 °C; gas nitrógeno a flujo de purga del balance 25 mL/min; y charola 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)



Se cargó un recipiente 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 mientras una se agregó por goteo solución 1:2 premezclada de acetato de isopropilo (0.676 mL) / heptano (1.34 mL). Después de 2 mL se agregó lo sólido que no se disolvió completamente y algo quedó en el fondo del recipiente. Después de que casi todos los sólidos se han disuelto, se formaron nuevos sólidos en las paredes del recipiente. Se han formado más sólidos después de la agitación a 80°C por 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente los sólidos se filtraron y se lavaron con heptano. Los sólidos se recolectaron y se secaron bajo presión reducida por 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.

Forma I se confirmó como un sólido cristalino de conformidad con el análisis XRPD. El patrón XRPD de la forma I se muestra en la Figura 1 y los datos del pico se proporcionan en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8. Datos del Pico XRPD para la Forma I.

2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
8.2	0.9
8.6	21.5
9.5	34.3
10.3	92.1
10.8	1.0
12.8	1.1
13.0	5.0
13.6	7.8
14.2	4.1
14.9	100
16.5	2.3
17.3	43.8
17.8	22.6

2-Theta (°)	**Intensidad Relativa (%)**
18.1	1.3
19.0	29.9
19.2	49.7
19.5	8.1
19.9	1.6
20.1	25.4
20.4	15.1
20.6	39.6
21.2	16.8
21.5	6.6
21.8	0.6
22.2	26.6
22.5	4.0
23.0	0.8

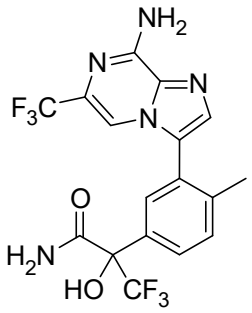
2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
23.6	3.2
24.0	42.4
24.3	8.2
24.6	4.2
25.6	7.4
25.8	7.6
26.3	4.3
26.8	12.9
27.4	9.9
27.9	4.4
28.2	1.7
28.7	37.4
29.6	1.3

Análisis DSC de la forma I reveló un pico con una temperatura de inicio de 191.9 °C y máximo a 193.2 °C. El termograma se proporciona en la Figura 2.

Análisis TGA de la forma I reveló pérdida de peso significante por arriba de 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma TGA se proporciona en la Figura 3.

Forma I se confirmó como una Forma Cristalina sin solvato, anhidra.

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)



Aproximadamente 100 mg de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida Base Libre se disolvió en 1 mL de acetato de isopropilo en un recipiente de vidrio claro de 4 ml. A la solución, se agregó 2 mL de heptano con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C con agitación por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. Lo sólido se recolectó por filtración y se secó con 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).

Forma II se confirmó como un sólido cristalino de conformidad con el análisis XRPD. El patrón XRPD de la forma II se muestra en la Figura 4 y los datos del pico se dan en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9. Datos del Pico 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

2-Theta (°)	**Intensidad Relativa (%)**
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

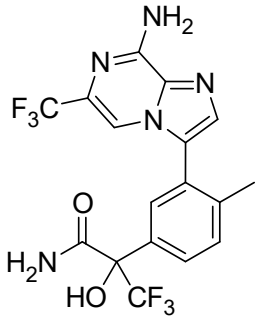
2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
27.3	35.5
28.3	13.2
29.6	15.4

El Análisis DSC de la forma II reveló un pico con una temperatura de inicio de 177.2 °C y máximo a 179.7 °C. El termograma se proporciona en la Figura 5.

L Análisis TGA de la forma II reveló pérdida de peso significante por arriba de 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma TGA se proporciona en la Figura 6.

La Forma II se confirmó como una Forma Cristalina sin solvato, anhidra.

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)



Aproximadamente 72 mg de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-

4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida Base Libre se disolvió en 1 mL de MeOH en un recipiente de vidrio claro de 4 ml. La solución se evaporó a sequedad a temperatura ambiente. Lo sólido resultante, el cual es un solvato MeOH, se secó a 60°C bajo vacío durante la noche para proporcionar 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (Forma III).

La Forma III se confirmó como un sólido cristalino de conformidad con el análisis XRPD. El patrón XRPD de la forma III se muestra en la Figura 7 y los datos del pico se dan en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Datos del Pico 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

2-Theta (°)	**Intensidad Relativa (%)**
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

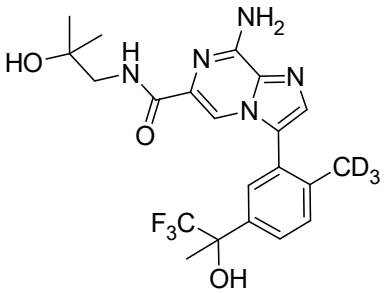
2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
26.6	13.0
27.5	24.0
28.8	6.8
29.2	4.8
29.8	2.1

El Análisis DSC de la forma III reveló un pico con una temperatura de inicio de 134.3 °C y máximo a 143.0 °C. El termograma se proporciona en la Figura 8.

El Análisis TGA de la forma II reveló pérdida de peso significante por arriba de 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma TGA se proporciona en la Figura 9.

La Forma III se confirmó como una Forma Cristalina sin solvato, anhidra.

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-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, Forma Cristalina I (Base Libre)



Un fondo redondo se cargó con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-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 sólidos comenzaron a formarse dentro de los 5 min. La mezcla se agitó a 80 °C por 1 h. El calor se interrumpió y la mezcla se agitó por 1 h mientras se enfría a ta. La mezcla se trató con heptano (25.5 mL) por goteo de un embudo de adición sobre 35 min y se agitó a ta por 40 min. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con 1:1 acetato de isopropilo / heptano (10 mL) y se secaron bajo presión reducida a 60 °C por 24 h para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I) (4.16 g, 90.4%).

La Forma I se confirmó como un sólido cristalino de conformidad con el análisis XRPD. El patrón XRPD de la forma I se muestra en la Figura 10 y los datos del pico se dan en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11. Datos del Pico XRPD para la Forma I.

2-Theta (°)	**Intensidad Relativa (%)**
6.2	100
10.4	6.4

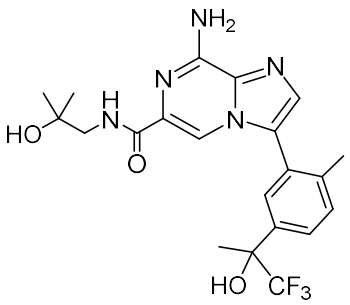
2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
11.3	6.0
11.5	3.7
11.9	17.3
12.5	10.1
13.8	3.5
14.4	5.5
15.6	51.0
16.0	55.2
16.7	66.3
16.9	7.5
17.4	2.9
18.3	8.6
18.8	17.1
19.2	1.4

2-Theta (°)	**Intensidad Relativa (%)**
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

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

El Análisis DSC de la forma I reveló un pico con una temperatura de inicio de 173.4 °C y máximo a 179.0 °C. El termograma se proporciona en la Figura 11. La Forma I se confirmó como una Forma Cristalina sin solvato, anhidra.

Ejemplo P5. Preparación y Caracterización de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, Forma Cristalina I (Base Libre)



Un matraz de fondo redondo se cargó con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómero 2 del Ejemplo 2, Etapa 8; 184 g, 408 mmol) y acetato de isopropilo (950 mL). La mezcla se agitó a 80 °C por 1 h, se enfrió a temperatura ambiente (ta), y se agitó a ta durante la noche. Los sólidos se recolectaron para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma I, 152 g, 82.8%).

La Forma I se confirmó como un sólido cristalino de conformidad con el análisis XRPD. El patrón XRPD de la forma I se muestra en la Figura 12 y los datos del pico se dan en la tabla 12 a continuación.

Tabla 12. Datos del Pico 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

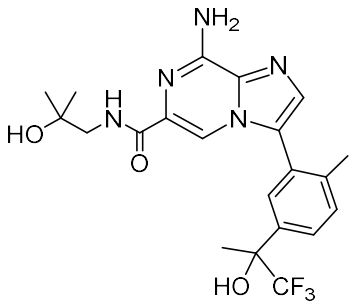
2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
12.6	3.9
13.9	6.0
14.4	10.6
15.1	0.5
15.6	100
16.0	26.8
16.7	49.1
16.9	12.6
17.4	2.9
18.3	9.0
18.9	5.4
19.3	4.3
19.9	19.4
20.2	2.6

2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
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

2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
27.1	16.8
27.3	2.2
28.0	7.9
29.1	3.0
29.7	0.4

El Análisis DSC de la forma I reveló un pico con una temperatura de inicio de 172.2 °C y máximo a 174.2 °C. El termograma se proporciona en la Figura 13. La Forma I se confirmó como una Forma Cristalina sin solvato, anhidra.

Ejemplo P6. Preparación y Caracterización de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida, Forma Cristalina II (Base Libre)



Un recipiente se cargó con 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Enantiómero

2 del Ejemplo 2, Etapa 8; 252 mg, 0.559 mmol) y acetato de isopropilo (1.25 mL) y los sólidos lentamente se disolvieron. La mezcla se trató con heptano (0.35 mL) hasta que los sólidos persistieron. La mezcla se calentó a 80 °C por 30 min y se agitó a ta durante la noche. Los sólidos se recolectaron para dar 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida (Forma II, 116 mg, 46.0%).

La Forma II se confirmó como un sólido cristalino de conformidad con el análisis XRPD. El patrón XRPD de la forma II se muestra en la Figura 14 y los datos del pico se dan en la tabla 13 a continuación.

Tabla 13. Datos del Pico XRPD para la Forma II.

2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
4.3	59.1
6.2	0.5
7.4	100
8.6	7.6
11.3	2.1
13.3	34.1
14.7	10.5
14.9	4.1

2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
15.3	58.1
15.5	47.3
17.0	78.5
17.2	41.1
18.1	34.9
18.8	63.6
19.6	15.1
19.8	10.0
20.1	79.7
20.8	0.6
21.4	32.3
22.4	1.5
22.7	6.9
23.5	36.0

2-Theta (°)	Intensidad Relativa (%)
24.1	6.8
25.1	6.3
25.8	28.3
26.2	18.0
26.5	13.9
26.9	1.0
27.3	19.5
27.9	14.6
28.4	3.1
28.6	4.0
29.0	3.9
29.3	3.8
29.6	2.4

El Análisis DSC de la forma II reveló un pico con una temperatura de inicio de 161.7 °C y máximo a 165.4 °C. El termograma DSC se proporciona en la Figura 15. La Forma II se

confirmó como una Forma Cristalina sin solvato, anhidra.

Ejemplo P7. Preparación y Caracterización de Cristal Única de la sal de ácido bromhídrico (HBr) 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida

Se disolvió 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida Base Libre (98.81 mg) en 2.5 mL de metanol en un recipiente de vidrio claro de 4 ml. A la solución, 42.4 µL de 6M solución de HBr acuosa (1.2 eq.) se agregó y se mezcló bien. La solución se evaporó a temperatura ambiente para obtener Cristal de sal HBr.

Datos del Cristal: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, de metanol, incoloro, placa irregular, ~0.450 x 0.210 x 0.060 mm, monoclínico, C2, a = 20.055(7) Å, b = 10.115(4) Å, c = 21.363(8) Å, beta = 94.953(7), Vol = 4318(3) $Å^3$, Z = 4 , T = -40°C, Peso de fórmula = 1060.52, Densidad = 1.631 g/cm^3, µ(Mo) = 1.98mm^{-1}.

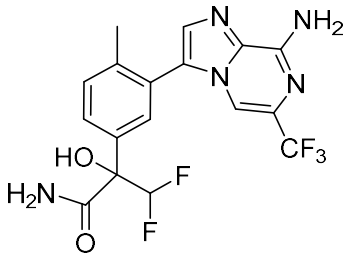
Recolección de Datos: se realizó la Recolección de Datos usando un sistema SMART APEX-II CCD Bruker, radiación MoKaalfa, tubo de enfoque estándar, energía del ánodo = 50 kV x 30 mA, cristal para la distancia de la placa = 5.0 cm, 512 x 512 pixeles/armazón, centro del haz = (259.19,253.13), armazones totales = 2635, oscilación/armazón = 0.50°, exposición/armazón = 40.1 seg/armazón, integración SAINT, hkl min/max = (-26,26,-12,13,-27,27), entrada de datos a shelx = 38968, datos únicos = 9756, intervalo dos-theta = 4.51 a 55.43°, completo a dos theta 55.43 = 99.60%, R(int-xl) = 0.0672, corrección aplicada SADABS.

Solución y Refinación: La estructura de cristal se resolvió usando XS(Shelxtl) y se refinó usando el paquete de software shelxtl. La refinación fue por cuadrados mínimos de matriz completa en F^2, 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 de datos/parámetro = 16.71, bondad de ajuste en F2 = 1.14, índices R [I>4sigma(I)] R1 = 0.0648, wR2 = 0.1560, índices R (todos los datos) R1 = 0.1004, wR2 = 0.1719, diferencia

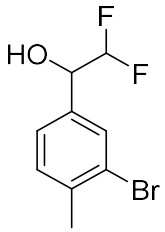
máx de pico y agujero = 1.795 y -0.642 e/Å^3, parámetro Flack refinado = 0.038(6). Todos los átomos de hidrógeno son idealizados usando un modelo de montar.

Resultados: Este análisis confirma la estructura de la sal de ácido bromhídrico 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida. 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-hidroxipropanamida, dos bromuros para balancear la carga, y una molécula del solvente de metanol, como se muestra en Figuras 16A-16B. El ajuste enantiomérico se basa en el parámetro Flack que refina a 0.038(6). Este estudio determina 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-hidroxipropanamida



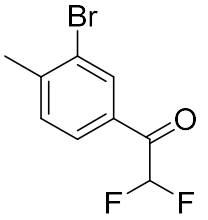
Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol



A la solución de (difluorometil)trimetilsilano (5.1 g, 42 mmol) en DMF seco (20 ml) a 0 °C se agregó 3-bromo-4-metilbenzaldehído (4.1 g, 21 mmol) seguido por fluoruro de cesio (0.44 g, 2.9 mmol). El baño de hielo se removió, y la mezcla de reacción

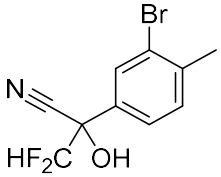
resultante se agitó por 2 h. La mezcla se enfrió nuevamente a 0 °C, se agregaron agua (2.0 ml) y 1.0 M fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano (4.2 ml, 4.2 mmol). El baño de hielo se removió y la mezcla se agitó por 30 min a ta. La mezcla de reacción amarilla se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con Et_2O (150 ml). La capa orgánica se lavó con Solución saturada de NH_4Cl (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite de color óxido. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo / hexano, 0-60% dio el compuesto deseado como un aceite amarillo, 3.6 g, 69%. LCMS calculado para $C_9H_8BrF_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 233.0, 235.0; Encontrado: 232.9, 235.1

Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona



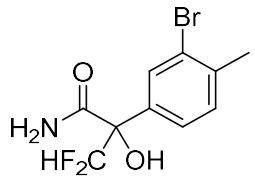
Una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (3.6 g, 14 mmol) en diclorometano (57 ml) a 0 °C se trató con peryodinano Des-Martin (9.1 g, 22 mmol). El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a ta por 1.0 h. La mezcla de reacción se concentró a un aceite. Se agregó Et_2O y lo sólido precipitó. La mezcla suspendida se filtró. Lo filtrado se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada y solución de NaCl saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. La solución se concentró a un aceite amarillo, 2.3 g, 64%. LCMS para $C_9H_8BrF_2O(M+H)^+$ calculado para $(M+H)^+$: m/z = 249.0, 251.0; Encontrado: 248.9, 251.0

Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanitrilo



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 agregó 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 por 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo nitrógeno. Lo sólido se disolvió en THF (9.0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó HCl acuoso (1.8 M, 0.37 ml), con agitación a 0 °C. El baño de hielo se removió, y la mezcla de reacción se agitó por 1.5 h. Se agregó agua (75 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3 x 75 ml). Los extractos Et_2O combinados se lavaron con solución de NaCl saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar sólido anaranjado, 2.5 g, 100%.

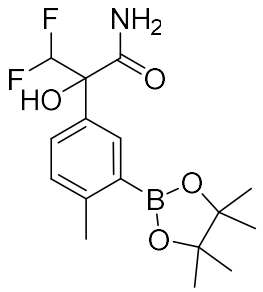
Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanamida



A una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanitrilo (21.5 g, 78 mmol) en dioxano (156 ml) bajo N_2 a 0 °C se agregó HCl (se concentró) (24 ml, 284 mmol) (se pre enfrió en un baño de hielo). Mientras se enfría a 0 °C, la mezcla de reacción se burbujeó vigorosamente con gas HCl por 10 min. El recipiente de reacción se tapó herméticamente. El baño enfriante se removió y la mezcla se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con 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 a 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 del producto se concentraron a un aceite amarillo, 17 g. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 85% etanol en hexanos, a una velocidad de flujo de 20 mL/min, cargando aproximadamente a 100 mg en 2 mL etanol) para dar el segundo enantiómero de elución (8.0 g, 35%) como un aceite viscoso. El

primer enantiómero que se eluyó tiene un tiempo de retención de 4.2 min. El segundo enantiómero que se eluyó tiene un tiempo de retención de 6.4 min. Segundo enantiómero de elución: LCMS calculado para $C_{10}H_{11}BrF_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z =294.0, 296.0; Encontrado: 294.0, 296.0.

Etapa 5. 3,3-Difluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida



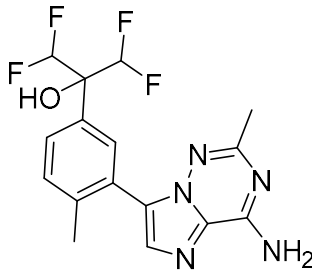
Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanamida (1.1 g, 3.7 mmol), (etapa 4, segundo isómero de elución), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.2 g, 4.5 mmol), acetato de potasio (1.2 g, 12.3 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (105 mg, 0.15 mmol) en THF (12 ml) se desgasificó por 5 min con N_2. La mezcla se calentó en un microondas a 135 °C por 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc. Lo filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) proporcionó el producto deseado como aceite claro. El rendimiento para el producto es: 78 %, 1.0 g. LCMS calculado para $C_{16}H_{23}BF_2NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 342.2; Encontrado 342.2.

Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxipropanamida

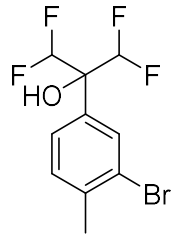
Un recipiente se cargó con 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (700.0 mg, 2.5 mmol), y 3,3-difluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (1.1 g, 3.2 mmol) en THF (12.5 ml). A la mezcla se

agregó carbonato de potasio acuoso (5.0 ml, 5.0 mmol) y la mezcla se burbujeó con N_2 por 5 Min. A la mezcla se agregó el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (407 mg, 0.50 mmol) y se burbujeó N_2 por 5 min. La reacción se calentó a 80 °C por 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 bajo vacío por 2 horas. El material crudo se disolvió en DCM y se cargó a una columna de gel de sílice (1% de carga). La purificación en columna de gel de sílice usando 0-100% EtOAc en hexano. El rendimiento para el producto es 620 mg, 60%, LCMS calculado para $C_{17}H_{15}F_5N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z =416.1; Encontrado 416.2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 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 de TFA:1 de molécula del Ejemplo 112)



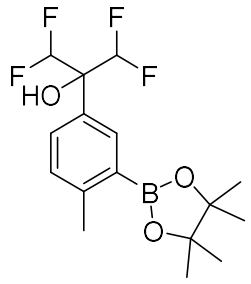
Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol



Una mezcla de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (0.50 g, 2.3 mmol), *N*,*N*-

dimetilformamida (9.0 µL, 0.12 mmol), y cloruro de oxalilo (1.6 mL, 3.3 mmol, 2.0 M en CH_2Cl_2) en CH_2Cl_2 (0.70 ml) se agitó a temperatura ambiente (ta) por 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo atmósfera inerte. Lo sólido amarillo resultante se disolvió en MeCN anhidro (2.3 mL). Se agregaron sucesivamente trimetil(bromodifluorometil)silano (1.1 mL, 7.0 mmol) (Combi-Bloques, QC-0668), trifenilfosfina (1.5 g, 5.8 mmol), y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-piridinona (1.1 mL, 9.3 mmol). El matraz de reacción se equipó con un condensador a reflujo, y la mezcla de reacción se agitó a ta por 2.5 d. La reacción se apagó mediante la adición de piridina acuosa (2.3 mL, 9.3 mmol, 4.0 M). La mezcla de reacción después se calentó a 80 °C por 1.5 h. Después del enfriamiento a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con *éter de terc-butil metilo* (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-50% *éter de terc-butil metilo*/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0.57 g, 77%). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -130.50 – -131.46 (m), -131.74 – -132.68 (m).

Etapa 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



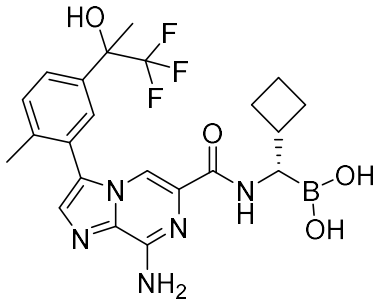
Una mezcla de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (78 mg, 0.26 mmol), bis(pinacolato)diboro (79 mg, 0.31 mmol), acetato de potasio (84 mg, 0.86 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7 mg, 10 µmol) en tetrahidrofurano

(1.0 mL) se desgasificó por 5 min con N_2. La mezcla se calentó en un microondas a 135 °C por 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc. Lo filtrado se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{16}H_{22}BF_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 349.2; encontrado 349.1.

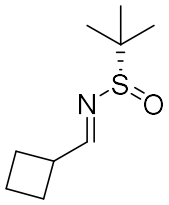
Etapa 3. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (1.3 TFA:1 molécula Ejemplo 112)

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, Etapa 5), complejo [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (8.7 mg, 11 µmol), 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 1.0 M K_2CO_3 (110 µL, 0.11 mmol) se desgasificó con N_2 por 5 min y después se calentó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un obturador de Na_2SO_4 y Celite®, se enjuagó con MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, 21–41% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 54%). ^{1}H NMR (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 (aparente t, *J* = 53.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ -74.78 (s), -129.06 – -131.20 (m), -131.72 – -133.01 (m). LCMS para $C_{16}H_{16}F_4N_5O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 370.1; encontrado 370.1.

Ejemplo 117. Ácido ((1*S*)-(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

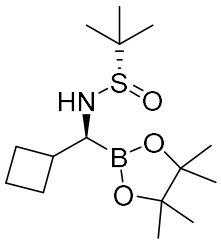


Etapa 1. (S,E)-N-(Ciclobutilmetilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida



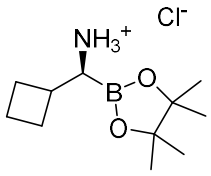
Una mezcla de (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.50 g, 4.1 mmol) (Aldrich, 513210), ciclobutancarbaldehído (0.37 ml, 4.1 mmol), y etóxido de titanio(IV) (1.7 ml, 8.3 mmol) se calentó a 70 °C en un microondas por 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se vertió en salmuera (1 mL) mientras se agitó rápidamente. Después de la agitación por 10 min, la suspensión resultante se filtró a través de Celite®, y la torta filtrada se lavó con EtOAc. Lo filtrado combinado se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (15-45% *éter de terc-butil metilo*/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un líquido claro (0.64 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). LCMS para $C_9H_{18}NOS$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 188.1; encontrado 188.1.

Etapa 2. (S)-N-((S)-Ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Una mezcla de tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (1.2 mg, 3.2 μmol), tolueno (53 μL), sulfato de cobre(II) acuoso (110 μL, 3.2 μmol, 30 mM), y bencilamina (1.5 μL, 0.013 mmol) se agitó rápidamente a ta por 10 min. Se agregó una solución de (*S*,*E*)-*N*-(ciclobutilmetilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0.27 mmol) en tolueno (480 μL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó 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 obturador de gel de sílice desactivado (100:35 SiO_2/H_2O). Lo filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo (>95:5 dr), el cual se llevó a cabo sin purificación adicional. Mientras no se desee estar unido por teoría, la estequiometria de carbinamina se asignó por analogía a un reporte de literatura previa (véase por ejemplo, Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 2014, *79*, 3671). LCMS para $C_{15}H_{31}BNO_3S$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 316.2; encontrado 316.1.

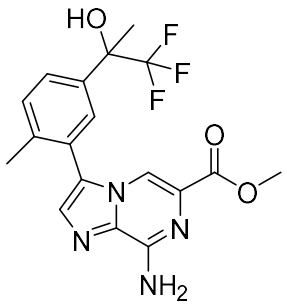
Etapa 3. Clorhidrato de (S)-Ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamina



A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (84 mg, 0.27 mmol) en 1,4-dioxano (1.3 mL) y MeOH (0.10 mL) a 0 °C se agregó por goteo HCl (70 μL, 0.3 mmol, 4.0 N en HCl en 1,4-dioxano). Después de la agitación por 10 min a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a ta.

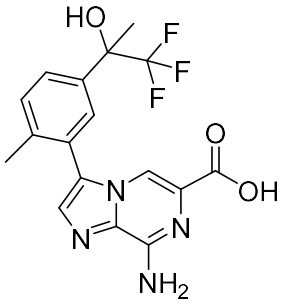
Después de la agitación por 1 h, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente a un tercio del volumen original, se agregó 2:1 de hexanos/éter dietílico, y lo precipitado se recolectó mediante filtración. Lo sólido blanco que ha sido recolectado después se trituró con 2:1 hexanos/éter dietílico (2x) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (55 mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (br s, 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).

Etapa 4. 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)



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 8, Etapa 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, Etapa 1) por 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 395.1; encontrado 395.1.

Etapa 5. Ácido 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (isómero único)



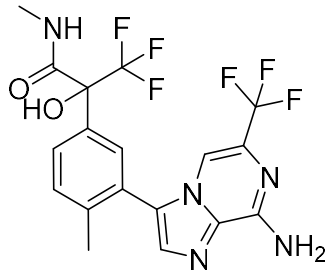
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con un procedimiento experimental análogo al Ejemplo 81, Etapa 8, sustituyendo 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo (isómero único de la etapa 4) por 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo. LCMS para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 381.1; encontrado 381.1.

Etapa 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

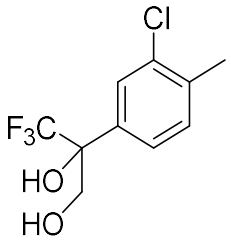
Un recipiente de 1 dram se cargó con ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (15 mg, 0.039 mmol) (isómero único de la etapa 5), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio (15 mg, 0.039 mmol), y clorhidrato de (*S*)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamina (12 mg, 0.047 mmol) (de la etapa 3). Se agregaron consecutivamente *N*,*N*-Dimetilformamida (0.40 mL) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (20 µL, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN/H_2O y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 6.5, 44–59% MeCN/98 mM NH_4OAc (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó fracciones que contienen el intermediario de éster de boronato deseado. Estas fracciones se combinaron y se concentraron para remover MeCN, y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo (12 mg). A una mezcla de este residuo y ácido (2-metilpropil)borónico (16 mg, 0.16 mmol) en 1:1 pentano/metanol (420 µL) se

agregó 1.0 N de HCl (42 µl, 0.042 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 23 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con MeOH/agua. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 6.5, 28–47% MeCN/98 mM NH_4OAc (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (3.2 mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz, 5:1 DMSO-d_6/D_2O) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, 5:1 DMSO-d_6/D_2O) δ -79.76. LCMS para $C_{22}H_{26}BF_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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



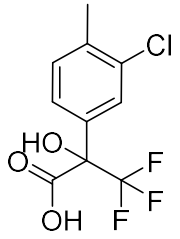
Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (isómero único)



A una suspensión de AD-mezcla-α (54 g, 120 mmol) en agua (100 mL) a 0 °C se agregó 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, Etapa 2) en *t*-BuOH (100 mL). La mezcla después se agitó a 6 °C por 46 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 °C, y se agregó

sulfito de sodio (18 g). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Se removió *terc*-Butanol *in vacuo* y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se removió el solvente *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en hexanos proporcionó el producto escalémico como un aceite incoloro (8.7 g, 88%). Subsecuente a la purificación mediante HPLC preparatoria quiral en una columna Amilosa-1 Ohenomenx Lux (5% EtOH/hexanos, 20 mL/min) proporcionó el compuesto del título, el cual se enriqueció adicionalmente (>98:2 er) en el primer enantiómero de elución (t_R = 19.3 min). Debido al uso de AD-mezcla-α, se cree que el compuesto del título fue predominantemente el (*S*)-enantiómero (por razones estequiométricas, *vida supra*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77.25 (s).

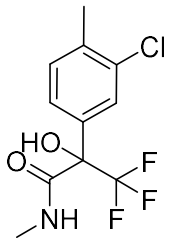
Etapa 2. Ácido 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico



A una mezcla de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (isómero único) (0.40 g, 1.6 mmol) (de la etapa 1), bicarbonato de sodio (0.14 g, 1.6 mmol), y 5% platino en carbono (0.31 g, 0.079 mmol) en agua (11.2 mL) se agregó una gota de concentrado antiespuma A (Aldrich A5633). La mezcla después se calentó a 75 °C por 2.5 d mientras se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción. Después del enfriamiento 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 lo filtrado combinado se acidificó a pH 2 mediante adición lenta de 1 N H_2SO_4. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron para proporcionar

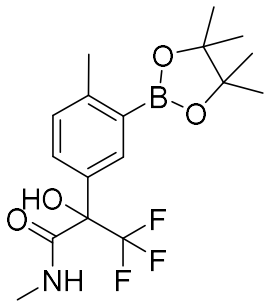
el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.36 g, 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -75.31. LCMS para $C_{10}H_7ClF_3O_3$ $(M-H)^-$: calculado m/z = 267.0; encontrado 267.0.

Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida



A una suspensión de ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (0.11 g, 0.398 mmol) (de la etapa 4) en DCM (3.6 mL) a 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (0.070 mL, 0.80 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó 2 h durante lo cual lentamente se calentó a ta. Se agregó por goteo metilamina (1.0 mL, 12 mmol, 40 % en peso en agua), y la mezcla de reacción bifásica se agitó por 3 h a ta. 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 ligero (94 mg, 84%). ^{1}H NMR (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 (br s, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.90 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.48. LCMS para $C_{11}H_{12}ClF_3NO_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 282.0; encontrado 282.0.

Etapa 4. 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



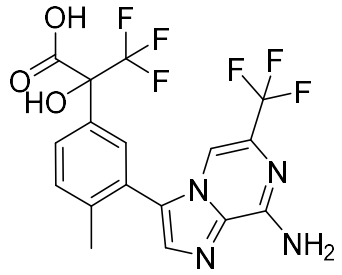
Una mezcla de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*N*-metilpropanamida (42 mg, 0.15 mmol) (de la etapa 5), bis(pinacolato)diboro (110 mg, 0.45 mmol), acetato de potasio (88 mg, 0.90 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (11 mg, 0.012 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (23 mg, 0.048 mmol) (Aldrich 638064) en 1,4-dioxano (1.2 mL) se desgasificó con N_2 por 3 min y después se calentó a 120 °C por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. Lo filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-100% MTBE/hexanos) proporcionó un residuo rojo-marrón (39 mg). Este material se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS para $C_{17}H_{24}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 374.2; encontrado 374.1.

Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamida

Un recipiente de 1 dram 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) (de la etapa 6), y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (8.14 mg, 9.96 µmol). Después se agregaron tetrahidrofurano (0.80 mL) y K_2CO_3 acuoso (0.10 mL, 0.10 mmol, 1.0 M). La mezcla de reacción se desgasificó por 4 min con N_2 y después se calentó a 80 °C por 3 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, 37–49% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) y después se re purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 28–41% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un

sólido blancuzco (3.3 mg, 15%). Debido al uso de AD-mezcla-α en la etapa 1, se cree que el compuesto del título se enriqueció (>98:2 er) en el (*S*)-enantiómero (por razones estequiométricas, *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. LCMS para $C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 448.1; encontrado 448.1.

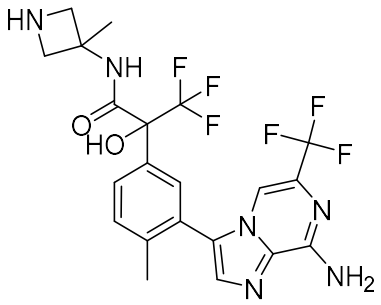
Ejemplo 120. Ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (sal de amonio)



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, Etapa 6) en 12 N de HCl (2.1 ml) se agitó a 80 °C por 30 min. Se agregó agua (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 1.5 h. Se agregaron 1,4-Dioxano (1.0 mL) y 12 N de HCl adicional (1.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó por 20 h a 80 °C. La mezcla de reacción después se concentró. Lo sólido resultantes se dividieron entre agua (20 mL) y 3:1 $CHCl_3$/iPrOH (20 mL). La capa orgánica se removió, y la capa acuosa se extrajo con 3:1 $CHCl_3$/iPrOH (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se concentró para proporcionar 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 rojo-marrón (0.27 g, 83% de rendimiento, 77% de pureza). Una porción de este material (8.4 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 16–30% MeCN/0.1% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.5 mg, 40%). LCMS para $C_{17}H_{13}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z =

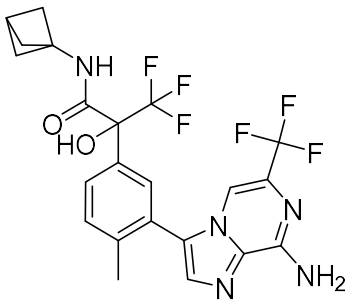
435.1; encontrado 435.0.

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-metilazetidin-3-il)propanamida

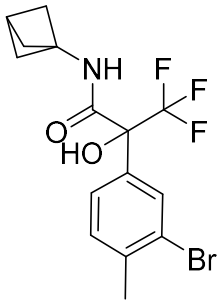


A una suspensión de ácido 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoico (20 mg, 0.046 mmol) (del Ejemplo 120**)** **e**n CH_2Cl_2 (0.72 mL) a 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (46 µL, 0.092 mmol, 2.0 M en CH_2Cl_2) y una gota de *N*,*N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó 2 h durante lo cual el baño a 0°C lentamente se calentó a ta. Una solución de 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidina (130 mg, 0.69 mmol) (Advanced ChemBloques, C-2457) en CH_2Cl_2 (0.25 mL) se agregó por goteo. El baño se removió, y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante disolvió en TFA (0.36 mL). Después de la agitación 1 h a ta, la mezcla de reacción se agregó por goteo a MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 2, 30–42% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un residuo amarillo (2.4 mg, 8.5%). LCMS para $C_{21}H_{21}F_6N_6O_2$ $(M+H)^+$: 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*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida



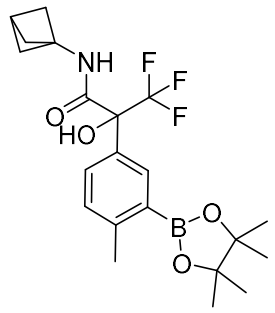
Etapa 1. N-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida



Un recipiente para microondas se cargó con 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo (53 mg, 0.16 mmol) (enantiómero único del Ejemplo 82, Etapa 3) y clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (93 mg, 0.78 mmol). El recipiente se colocó bajo nitrógeno, y después se agregaron tetrahidrofurano (1.3 mL) y trietilamina (0.22 mL, 1.6 mmol). El recipiente se colocó en baño a 0 °C, y se agregó por goteo trimetilaluminio (0.39 mL, 0.78 mmol, 2 M en tolueno). La mezcla de reacción se calentó a ta. El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después del calentamiento por 15 min, la mezcla de reacción se enfrió ligeramente y se ventiló para aliviar la presión. La mezcla de reacción después se calentó por 2.5 h a 80 °C. El calentamiento se interrumpió, y la mezcla de reacción sat a ta por 2 d. La mezcla de reacción se agregó lentamente en 1 N HCl (5.5 mL) que se enfrió a 0 °C, resultando en evolución 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 $NaHCO_3$ saturado (8 mL) y salmuera (8 mL). La capa orgánica después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-4%

MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 84%). LCMS para $C_{15}H_{16}BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 378.0, 380.0; encontrado 378.0, 380.0.

Etapa 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



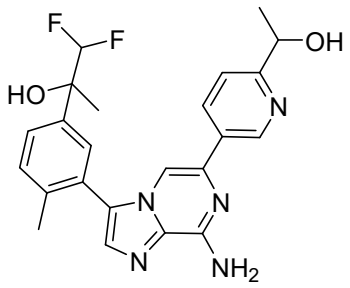
Una mezcla de *N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (49 mg, 0.13 mmol), bis(pinacolato)diboro (40 mg, 0.16 mmol), acetato de potasio (45 mg, 0.45 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 5 µmol) en tetrahidrofurano (0.50 mL) se desgasificó por 3 min con N_2. La mezcla se calentó en un microondas a 135 °C por 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc. Lo filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido ceroso, anaranjado. Este material se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{21}H_{28}BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 426.2; encontrado 426.2.

Etapa 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-hidroxipropanamida

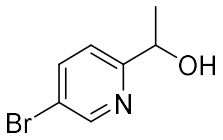
Una mezcla de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (14 mg, 0.050 mmol), *N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (28 mg, 0.065 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (8 mg, 10 µmol),

tetrahidrofurano (0.80 mL), y K_2CO_3 (0.10 mL, 0.10 mmol, 1.0 M en agua) se desgasificó por 5 min con N_2 y después se calentó a 80 °C por 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, 42–54% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un sólido anaranjado-marrón (3.8 mg, 12%). LCMS para $C_{22}H_{20}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 500.1; encontrado 500.1.

Ejemplo 136. 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)



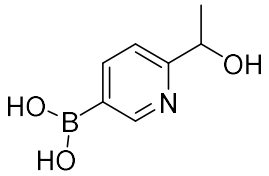
Etapa 1. 1-(5-Bromopiridin-2-il)etan-1-ol (isómero único)



En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se disolvieron 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ona (20 g, 0.10 mol) y RuCl(p-cymene)[(S,S)-Ts-DPEN] (0.64 g, 1.0 mmol) (Aldrich, 703915) en CH_2Cl_2 (0.10 L). Una solución premezclada de ácido fórmico (17 mL, 0.43 mol) en trietilamina (35 mL, 0.25 mol) se agregó a la mezcla de reacción. Después de la agitación a ta durante la noche, la mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 y se vertió en Na_2HCO_3 acuoso saturado (400 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice

proporcionó el producto como un aceite amarillo (20 g, 97% de rendimiento, 80% ee). Además la purificación mediante HPLC preparatoria quiral en una columna Amilosa-1 Ohenomenx Lux (3% EtOH/hexanos, 20 mL/min) proporcionó el compuesto del título como un isómero único, el primer enantiómero de elución (t_R = 3 min). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 2. Ácido (6-(1-Hidroxietil)piridin-3-il)borónico (isómero único)



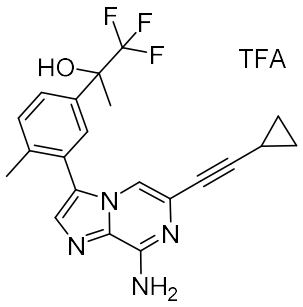
Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (0.50 g, 2.5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.75 g, 2.97 mmol), acetato de potasio (0.73 g, 7.4 mmol), y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (0.081 g, 0.099 mmol) en tetrahidrofurano (6.5 mL) se desgasificó brevemente con N_2. La mezcla después se calentó a 140 °C en un microondas por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró a través de Celite®, se enjuagó con tetrahidrofurano. Lo filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y después se colocó bajo vacío por 1 h para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón, el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS para $C_7H_{11}BNO_3$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 168.1; encontrado 168.1.

Etapa 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)

Un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 cuellos se cargó 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, Etapa 3) y [1,1′-bis(di-ciclohexilfosfino) ferrocen]dicloropaladio(II) (0.092 g, 0.12 mmol). Se agregaron una solución de ácido

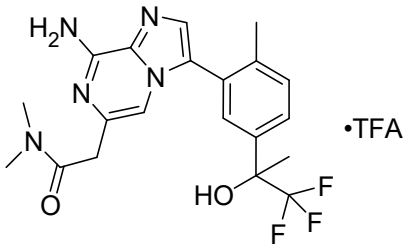
(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borónico (de la etapa 2) en tetrahidrofurano (9.4 mL) y después 1.0 M K_2CO_3 (3.1 ml, 3.1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando N_2 a través de la mezcla por 5 min y después se calentó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a ta, la mezcla 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 Na_2SO_4, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria. El aceite marrón resultante después se colocó bajo vacío por 1 h para proporcionar el producto crudo como un sólido espumoso marrón (1.1 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (3-25% EtOH/CH_2Cl_2) y subsecuente a la purificación mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (pH = 10, 26–31% MeCN/0.15% NH_4OH (ac) sobre 5 min, 60 mL/min) proporcionó fracciones que contienen el producto deseado, las cuales se combinaron y se concentraron. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.26 g, 49%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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 (br s, 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). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) -128.9 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129.6 (dd, *J* = 270, 56 Hz). LCMS para $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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

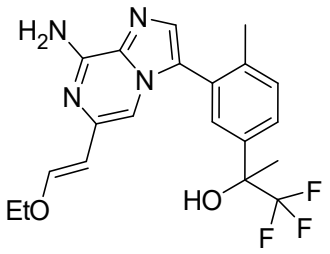


Una mezcla de etinilciclopropano (0.031 mL, 0.36 mmol), 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (15 mg, 0.036 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (6 mg, 5 µmol), yoduro de cobre (I) (2 mg, 10 µmol), y trietilamina (0.050 mL, 0.36 mmol) en DMF (0.5 mL) se calentó a 80 °C en un recipiente sellado durante la noche. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de Celite® y los inorgánicos se lavaron completamente con MeOH. Lo filtrado se concentró *in-vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 (23–41% MeCN/0.1% de TFA (ac) sobre 12 min, 60 mL/min) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para $C_{21}H_{20}F_3N_4O$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 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



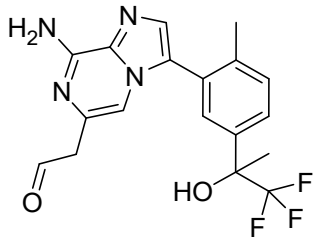
Etapa 1. (E)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.



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, enantiómero 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 1 M carbonato de potasio acuoso (2.5 mL) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-

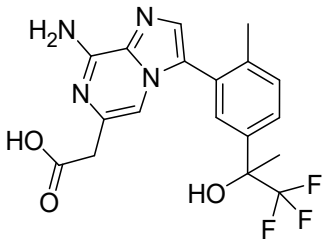
bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (157 mg, 0.19 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por 5 min, y se agitó a 80 °C por 12 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (250 mg, 0.61 mmol, 64%) como aceite amarillo. LCMS para $C_{20}H_{22}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 407.2; Encontrado: 407.2.

Etapa 2. 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetaldehído.



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/H_2O (1 mL/ 0.5 mL) se trató con 0.5 mL HCl concentrado a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (25 mg, 0.066 mmol, 55%) como aceite amarillo. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 379.1; Encontrado: 379.2.

Etapa 3. Ácido 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acético.



Una solución de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetaldehído (40 mg, 0.11 mmol) en *t*-BuOH/H_2O/2-metil-2-buteno (1 mL/0.5 mL/0.25 mL) se trató con $NaClO_2$ (50 mg, 0.55 mmol) y NaH_2PO_4 (50 mg, 0.42 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc/agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (50% a 100%) dio el producto deseado (25 mg, 0.063 mmol, 58%) como aceite amarillo. LCMS para $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 395.1; Encontrado: 395.2.

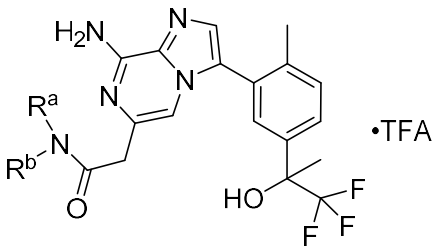
Etapa 4. Trifluoroacetato de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamida

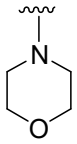
Una solución de ácido (2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acético (20 mg, 0.051 mmol) y dimetil amina (11 mg, 0.25 mmol) en DMF/ base de Hunig (1 mL/ 0.1 mL) se trató con HATU (30 mg, 0.079 mmol). La mezcla resultante se agitó por 30 mins antes de ser diluida con MeOH (3 mL). Después se filtró a través de un cartucho. Lo filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (15 mg, 0.036 mmol, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS para $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 422.2; Encontrado: 422.2.

Ejemplo 173.

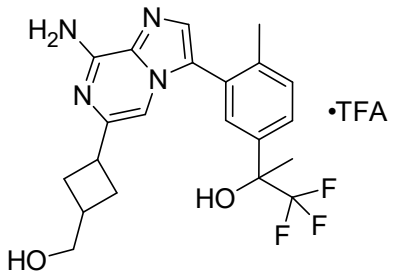
El Ejemplo **173** se sintetizó de conformidad con procedimientos análogos al Ejemplo **169** y los datos son listados en la Tabla 18.

Tabla 18.



Ej. No.	Nombre	NR^aR^b	LCMS $[M+H]^+$
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-morfolinacetona		464.2

Ejemplo 207-208. Trifluoroacetato de 2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroximetil)ciclobutil) imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Diastereómeros 1-2)

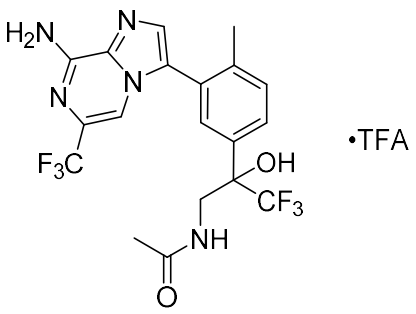


Una solución de 3-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (17 mg, 0.036 mmol) en THF (1 mL) se trató con $LiAlH_4$ (10 mg, 0.26 mmol). La mezcla resultante se agitó por 2 horas antes de ser diluida con MeOH (3 mL). Después se filtró a través de un cartucho. Lo filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseados eluido como dos picos. El primer pico que se eluyó (Ejemplo 207, 3 mg, 0.0071 mmol, 20%) teniendo un tiempo de retención de 4.1 min. El segundo pico que se eluyó (Ejemplo 208, 4 mg, 0.0094 mmol, 26%) teniendo un tiempo de retención de 4.3 min.

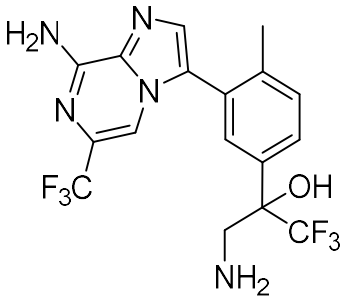
Ejemplo 207 (Diastereómero 1): LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 421.2; Encontrado: 421.2.

Ejemplo 208 (Diastereómero 2): LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: 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.



Etapa 1. 3-amino-2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

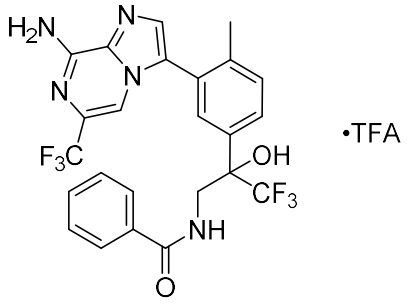


Una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1.06 g, 3,77 mmol) y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Intermediario 1, 1.00 g, 2.90 mmol, racémico) en dioxano (42.6 mL) se agregó 1.0 M carbonato de potasio acuoso (8.69 mL, 8.69 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (0.473 g, 0.579 mmol). La mezcla resultante se desgasificó por separación con N_2 por 10 mins. La mezcla resultante se agitó a 100 °C por 36 h antes de ser diluida con MeOH y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (405 mg, 0.97 mmol, 33%) como aceite amarillo. LCMS para $C_{17}H_{16}F_6N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 420.1; Encontrado: 420.2.

Etapa 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

Una solución de 3-amino-2-(3-(8-amino-6-(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 Hunig (1 mL/ 0.1 mL) se trató con HATU (10 mg, 0.026 mmol). La mezcla resultante se agitó por 30 mins antes de ser diluida con MeOH (3 mL). Después se filtró a través de un cartucho. Lo filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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 Hzm 1H), 3.73 (dd, *J* = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). LCMS para $C_{19}H_{18}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: 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

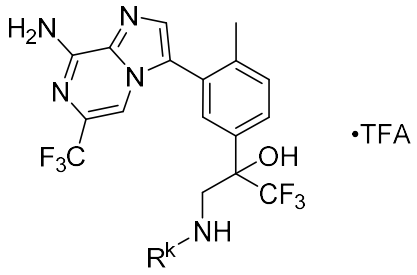


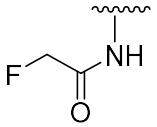
El Ejemplo **212** se sintetizó de conformidad con procedimientos análogos al Ejemplo **211,** utilizando ácido benzoico como material de partida en lugar de ácido acético. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.37 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 4.22 (dd, J =14.2, 3.9 Hzm 1H), 3.92 (dd, *J* = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). LCMS para $C_{24}H_{20}F_6N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 524.1; Encontrado: 524.2.

Ejemplo 214.

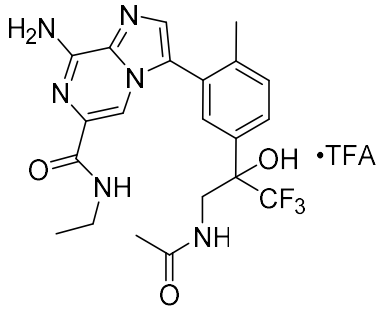
El Ejemplo **214** se sintetizó de conformidad con procedimientos análogos al Ejemplo **212** y los datos son listados en la Tabla 19.

Tabla 19.

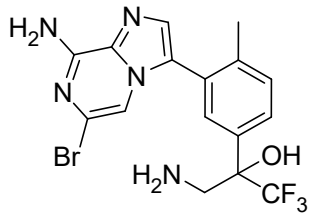


Ej. No.	Nombre	NHR^k	LCMS $[M+H]^+$
214	Sal de trifluoroacetato de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-fluoroacetamida		480.2

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

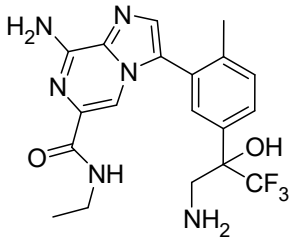


Etapa 1. 3-amino-2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



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) se trató con carbonato de sodio (184 mg, 1.74 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (24 mg, 0.029 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por 5 min, y se agitó a 120 °C por 2.5 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo (que contiene 5% MeOH) en hexanos (0% a 100%) dio el producto deseado (103 mg, 41%) como un aceite amarillo. LCMS para $C_{16}H_{16}BrF_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 430.0; Encontrado: 430.1.

Etapa 2. 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



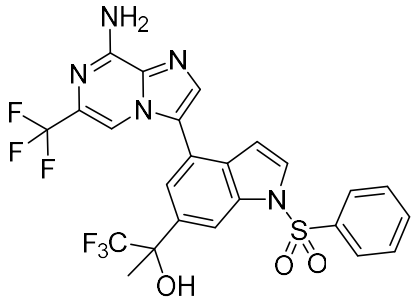
A un recipiente para microondas se agregó 3-amino-2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (103 mg, 0.24 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (47.0 mg, 0.058 mmol), amina de etilo (2M en THF, 1.0 mL, 2.0 mmol), carbonato de sodio (61.1 mg, 0.58 mmol), dioxano (5 mL) y agua (1 mL). El recipiente se tapó y se desgasificó con una corriente de nitrógeno por

5 min y la solución se saturó con CO burbujeando el gas a través de la mezcla de reacción por 10 min seguido por adición de isopropil amina adicional (2M 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 hizo pasar a través de una almohadilla de Celite®. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea usando MeOH en CH_2Cl_2 (5% a 10%) para dar el producto deseado (70 mg, 69%) como una espuma amarilla. LCMS para $C_{19}H_{22}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423.2; encontrado: 423.2.

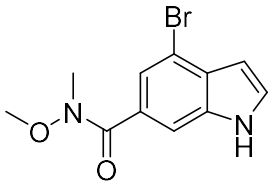
Etapa 3. Trifluoroacetato de 3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida .

Una solución de *8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-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 Hunig (0.5 mL/ 0.05 mL) se trató con HATU (10 mg, 26.32 µmol). La mezcla resultante se agitó por 1 h antes de ser diluida con MeOH (3 mL). Después se filtró a través de un cartucho. Lo filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (2.5 mg, 45%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).; LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 465.2; encontrado: 465.2

Ejemplo 224. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico)

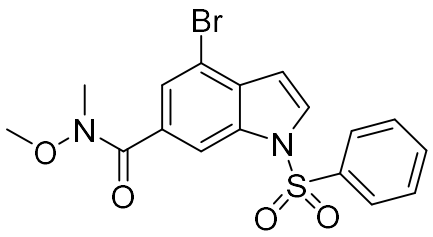


Etapa 1. 4-Bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indol-6-carboxamida



Al 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 agregó EDC (0.88 g, 4.6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0.15 g, 67%). LCMS para $C_{11}H_{12}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 283.0; encontrado 283.0.

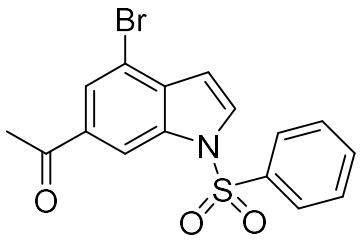
Etapa 2. 4-Bromo-N-metoxi-N-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-carboxamida



A 4-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indol-6-carboxamida (0.93 g, 3.3 mmol en DMF (16.5

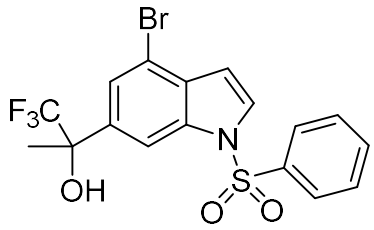
mL a 0 °C se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.63 g, 16 mmol) y la reacción se agitó por 10 minutos. Se agregó cloruro de bencensulfonilo (0.47 mL, 3.6 mmol), y la reacción se agitó por 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (1.1 g , 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 3. 1-(4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)etan-1-ona



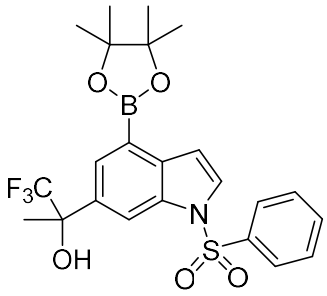
A 4-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxamida (1.1 g, 2.7 mmol) en THF (27 mL) a 0 °C se agregó bromuro de metilmagnesio (3.0 M en Et_2O, 2.9 mL, 8.7 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 1 hora, después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y se apagó por la adición de agua, seguido por Solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional, rendimiento teórico asumido. LCMS para $C_{16}H_{13}BrNO_3S$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 378.0; encontrado 377.9.

Etapa 4. 2-(4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racémico)



Una solución de 1-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-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 agregó trimetil(trifluorometil)silano (0.11 mL, 0.74 mmol, Combi Bloques 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, el baño de hielo se removió, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, y se agregaron 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, el baño enfriante se removió, y la reacción se agitó durante tres noches. Se agregó agua, y la reacción se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción después se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0.15 g, 63%). LCMS para $C_{17}H_{14}BrF_3NO_3S$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 448.0; encontrado 447.9.

Etapa 5. 1,1,1-Trifluoro-2-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)propan-2-ol (racémico)

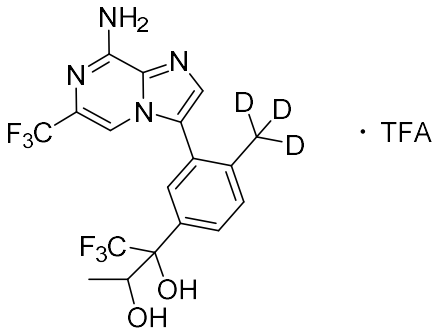


Una mezcla desgasificada de 2-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0.15 g, 0.34 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.10 g, 0.40 mmol), acetato de potasio (0.11 g, 1.1 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9.4 mg, 0.013 mmol) en THF (1.2 mL) se calentó en un recipiente sellado en un baño de aceite mantenido a 120 °C por 1.5 horas, después 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 Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0.11 g, 67%). LCMS para $C_{23}H_{25}BF_3NO_5S$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 496.2; encontrado 496.1.

Etapa 6. 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)

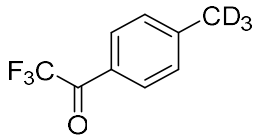
Un recipiente para microondas se cargó con 1,1,1-trifluoro-2-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-6-il)propan-2-ol (0.030 g, 0.061 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (26 mg, 0.091 mmol, Ejemplo 4, Etapa 6) y THF (2.0 mL). A la solución se agregó solución de K_2CO_3 acuosa (1.0 M, 0.24 mL, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se asperjó con N_2, y se agregó aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (9.9 mg, 0.012 mmol). La mezcla de reacción se asperjó con N_2, y se calentó en el microondas a 120 °C por 50 minutos. Una alícuota de la mezcla de reacción se purificó mediante purificaciones preparativas HPLC-MS secuenciales (pH = 2, seguido por repurificación a pH = 6.5) para proporcionar el compuesto del título (5.0 mg, 14%). LCMS para $C_{24}H_{18}F_6N_5O_3S$ $(M+H)^+$: calculado m/z = 570.1; encontrado 570.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) 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-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol (diastereómero único, racémico)



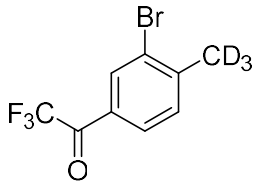
· TFA

Etapa 1. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona



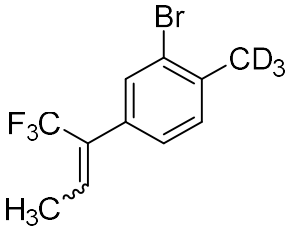
Se trató 1,4-Dibromobenceno (10.0 g, 42.4 mmol, Aldrich) en THF (94 mL) y Et_2O (94 mL) a -78 °C por goteo con *n*-butillitio (1.6 M en hexanos, 26.5 mL, 42.4 mmol). Después se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (6.02 g, 42.4 mmol, Aldrich T5521), y la reacción se agitó por 30 minutos. Se agregó una porción adicional de *n*-butillitio (1.6 M en hexanos, 26.5 mL, 42.4 mmol), y después de la agitación por 10 minutos, se agregó yodometano-d_3 (6.76 g, 46.6 mmol, Aldrich 176036). Después de la agitación por 30 minutos, se agregó una solución preenfriada de HCl concentrado (12.5 mL) en EtOH (6.25 mL). La mezcla de reacción después se vertió en 2.0 N HCl (250 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró, para proporcionar el compuesto del título (7.2 g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71.33 (s).

Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d_3)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona



Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(metil-d_3)fenil)etan-1-ona (7.20 g, 37.7 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agregó lentamente por goteo a una mezcla de $AlCl_3$ (11.0 g, 82.9 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL). La mezcla de reacción después se calentó a 35 °C por 5 minutos. Después se agregó bromo (1.94 mL, 37.7 mmol) por goteo a la mezcla caliente. La reacción se agitó a 35 °C por 1.5 horas, después a 45 °C por 7 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se apagó lentamente purgando la mezcla de reacción en una mezcla de DCM enfriada con hielo y 1.0 N HCl. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de $NaHCO_3$ saturada, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9.9 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -71.50 (s).

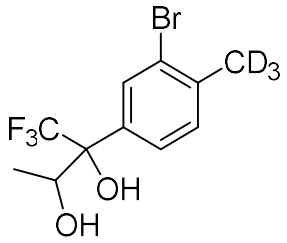
Etapa 3. (E)- y (Z)-2-Bromo-1-(metil-d_3)-4-(1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il)benceno



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 agregó *n*-Butillitio (1.6 M en hexanos, 1.4 mL, 2.2 mmol) por goteo, y la reacción se agitó por 20 minutos. Se agregó por goteo una solución de 1-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (0.50 g, 1.9 mmol) en THF (2.0

mL), y el baño enfriante se removió. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con 100% hexanos, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 1.3 : 1 de isómeros de olefina (0.51 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 mayor), 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 mayor), 2.05 (dq, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 3H, isómero mayor), 1.70 (dq, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 3H, isómero menor).

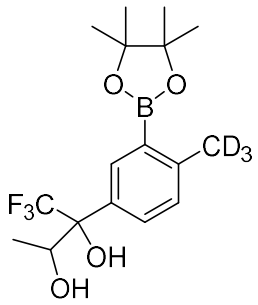
Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol (dos diastereómeros aislados, cada uno como racemato)



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*) de la etapa 3) en acetona (6.0 mL) y agua (6.0 mL) se agregó *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0.27 g, 2.3 mmol), tetraóxido 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, después a 50 °C por 4.5 horas, después a 60 °C por 1.5 horas, después a temperatura ambiente nuevamente durante la noche. Un isómero de olefina se hace reaccionar a una velocidad más lenta que la del otro y se consumió de forma incompleta. La mezcla de reacción se filtró, a través de Celite®, y lo filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió 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 instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-30% EtOAc en hexanos, proporcionó separación parcial de los diastereómeros. Pico 1 (primer Diastereómero para eluir): 40 mg, Pico 2 (segundo Diastereómero para eluir): 180 mg. Mezclas de fracciones combinadas: 150 mg. Rendimiento total: 370 mg, 66%. El Pico 1 se usó en la etapa 5.

Etapa 5. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2,3-diol (diastereómero único, racémico)



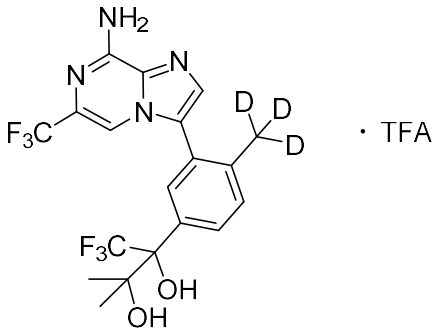
Una mezcla de 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol (0.040 g, 0.13 mmol, Pico 1 de la etapa 4), bis(pinacolato)diboro (58 mg, 0.23 mmol), acetato de potasio (37 mg, 0.38 mmol) y cloruro de trifenilfosfin paladio (5.3 mg, 7.6 µmol) en THF (0.8 mL) se calentó en un recipiente sellado en un baño de aceite mantenido a 120 °C por 2 horas, después la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, a través de Celite®, y lo filtrado se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-20% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0.030 g, 65%). LCMS calculado para $C_{17}H_{25}D_3BF_3NO_4$ $(M+NH_4)^+$: m/z = 381.2, encontrado: 381.2.

Etapa 6. 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-trifluorobutan-2,3-diol (diastereómero único, racémico)

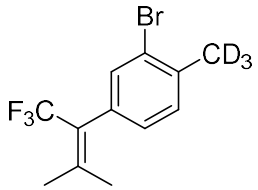
Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-d_3)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)fenil)butan-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, Etapa 6) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (14 mg, 0.017 mmol) en THF (0.5 mL) y solución de K_2CO_3 acuosa (1.0 M, 0.25 mL, 0.25 mmol) se desgasificó por separación con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC en el microondas por 35 minutos. Se agregó 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 por 15 minutos. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeCN y MeOH y se purificó mediante HPLC-MS preparativa (pH = 2) para proporcionar el compuesto del título (7.7 mg, 17%). LCMS calculado para $C_{18}H_{14}D_3F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 438.1, encontrado: 438.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.67 (br s, 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 NMR (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-metilbutan-2,3-diol (racémico)

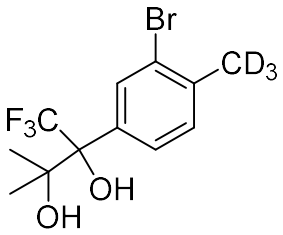


Etapa 1. 2-Bromo-1-(metil-d_3)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benceno



Se siguió el procedimiento del Ejemplo **233**, Etapa 3, usando yoduro de isopropiltrifenilfosfonio en lugar de bromuro de etiltrifenilfosfonio, para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (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).

Etapa 2. 2-(3-Bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2,3-diol (racémico)

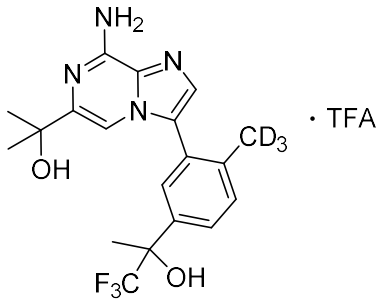


A una solución de 2-bromo-1-(metil-d_3)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benceno (190 mg, 0.64 mmol) en acetona (3.0 mL) y agua (3.0 mL) se agregó *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (160 mg, 1.4 mmol), seguido por tetraóxido de osmio (4% en agua, 0.64 mL, 0.10 mmol), y metanosulfonamida (120 mg, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en un recipiente sellado por 5 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y lo filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió 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 instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-30% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 32%). ^{1}H NMR (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 NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -70.81 (s).

Etapa 3. 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-metilbutan-2,3-diol, (racémico)

Se siguieron el procedimiento del Ejemplo **233**, Etapas 5 y 6, usando 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2,3-diol (racémico) en lugar de 2-(3-bromo-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol. LCMS calculado para $C_{19}H_{16}D_3F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 452.2, encontrado: 452.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -69.90 (s), -70.50 (s), -77.28 (s).

Ejemplo 253. Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (enantiómero único)

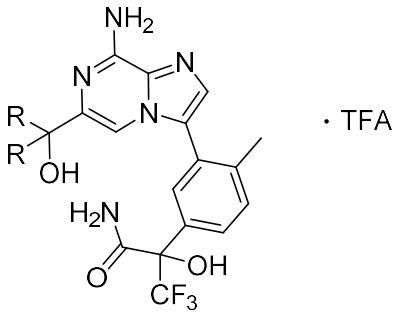


A 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxilato de metilo (0.020 g, 0.050 mmol, del Ejemplo 81, Etapa 7) en THF (1.0 mL) a 0 °C se agregó bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo. 0.12 mL, 0.35 mmol). Después de 1.5 h a 0 °C, la reacción se apagó por la adición de agua por goteo (1.0 mL). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y se filtró. La purificación mediante HPLC-MS preparativa (pH = 2) proporcionó el compuesto del título (9.0 mg, 35%). LCMS calculado para $C_{19}H_{19}D_3F_3N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 398.2, encontrado: 398.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.23 (s), -79.75 (s).

Ejemplo 255.

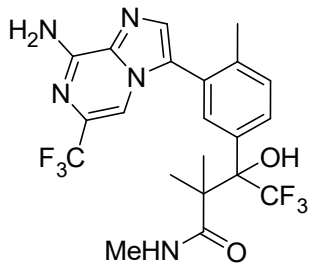
El Ejemplo **255** se sintetizó de conformidad con procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo **253**, usando 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxilato de etilo (Ejemplo **288**), Etapa 1)) en lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxilato de metilo como material de partida, y el reactivo Grignard apropiado. Los datos son listados en la Tabla 20.

Tabla 20.

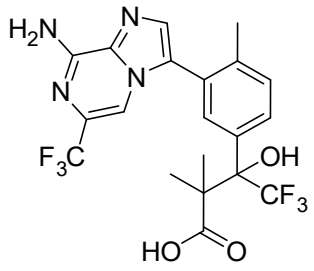


Ej. No.	Nombre	R	LCMS [M+H]+
255	Sal de trifluoroacetato de 2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (enantiómero único)	Me	424.2

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



Etapa 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-dimetilbutanico



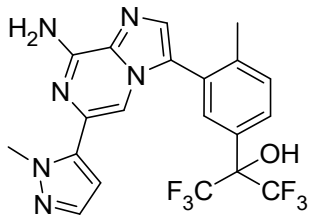
Una solución de 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de metilo (0.261 g, 0.532 mmol) en metanol (1.77 mL) y tetrahidrofurano (1.77 mL) a 0 °C se trató por goteo con 1.0 M hidróxido de sodio en agua (1.60 mL, 1.60 mmol) y se agitó a ta por 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con 1.0 M HCl (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. LCMS para $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 477.1; Encontrado: 477.1.

Etapa 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

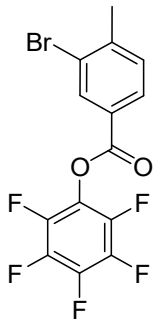
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 76, Etapa 2, usando ácido 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanico en lugar de ácido 2-(8-amino-3-

(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxílico como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 – 8.05 (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). LCMS 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

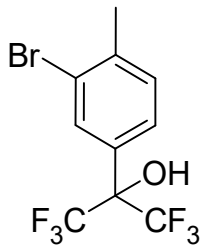


Etapa 1. 3-bromo-4-metilbenzoato de perfluorofenilo



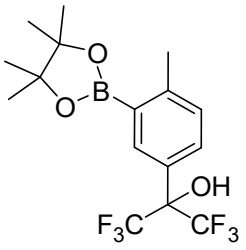
Una solución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (0.750 g, 3.49 mmol) [Combi-Bloques, CA-5008] en tetrahidrofurano (12.9 mL) se trató con 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (0.719 g, 3.91 mmol) seguido por N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.813 g, 3.94 mmol) y se agitó a ta por 14 h. La mezcla de reacción se filtró para remover los sólidos los cuales se lavaron con tetrahidrofurano. Lo filtrado se concentró a un sólido bronceado. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% - 30%) dio el producto deseado (1.29 g, 97.0%) como un sólido bronceado. LCMS para $C_{14}H_7BrF_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381.0, 383.0; Encontrado: 380.9, 382.9.

Etapa 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



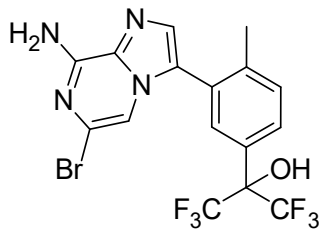
Una solución de 3-bromo-4-metilbenzoato de perfluorofenilo (0.737 g, 1.93 mmol) en tolueno (9.67 mL) a 0 °C se trató con trimetil(trifluorometil)silano (2.00 mL, 13.5 mmol) seguido por 1.0 M fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.677 ml, 0.677 mmol) y se agitó a ta por 17 h. La mezcla de 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 bronceado. El sólido aceitoso se disolvió en tetrahidrofurano (9.67 mL), se trató con 6.0 M HCl (4.83 mL, 29.0 mmol), y se agitó por 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 bronceado. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando MTBE en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (578 mg, 88.7%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Etapa 3. 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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol como el material de partida. LCMS para $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 385.1; Encontrado: 385.1.

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

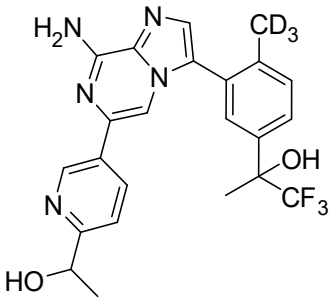


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 28, Etapa 2, usando 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol en lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como el material de partida. LCMS para $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 469.0, 471.0; Encontrado: 469.0, 471.0.

Etapa 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

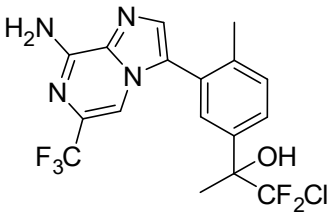
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 10 usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico como el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS 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-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

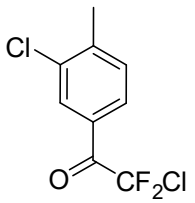


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 10 usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d_3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (del Ejemplo 81, Etapa 6) en lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y ácido (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)borónico (isómero único del Ejemplo 136, Etapa 2) en lugar de ácido (2-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico como el material de partida. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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). LCMS 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

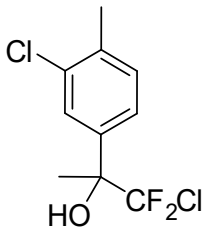


Etapa 1. 2-Cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona



Una solución de 2-cloro-4-yodo-1-metilbenceno (0.561 g, 2.22 mmol) en éter dietílico (4.94 mL) a -78 °C se trató con butillitio (2.5 M en hexanos) (0.933 mL, 2.33 mmol) y se agitó a -78 °C por 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 por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado 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. LCMS para $C_9H_7Cl_2F_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 239.0, 241.0; Encontrado: 239.0, 241.0.

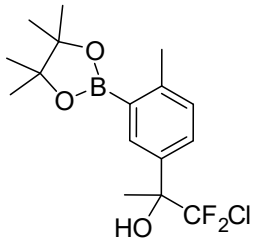
Etapa 2. 1-Cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol



Se agregó una solución de 2-cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ona (0.598 g, 2.50 mmol) en tetrahidrofurano (10.0 mL) a 0 °C se trató con bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo) (1.67 mL, 5.00 mmol) por goteo y se agitó a 0 °C por 1 h. El baño enfriante se removió y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con cloruro de amonio saturado (30 mL) por goteo. 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 bronceado. La purificación por cromatografía en

columna instantánea usando éter dietílico en hexanos (0% - 50%) dio el producto deseado (465 mg, 72.9%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{10}H_9Cl_2F_2$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 237.0, 239.0; Encontrado: 237.1, 238.9.

Etapa 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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 61, Etapa 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 el material de partida. LCMS para $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 347.1; Encontrado: 347.1.

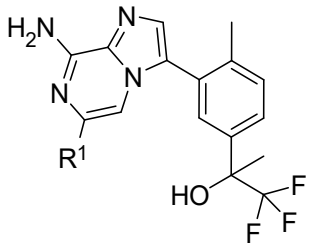
Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol

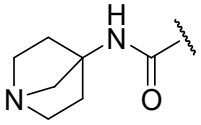
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7, usando 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina en lugar de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina y 1-cloro-1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol 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 el material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, 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). LCMS para $C_{17}H_{15}ClF_5N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 421.0; Encontrado: 421.0.

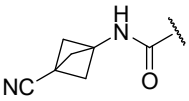
Ejemplos 277-279.

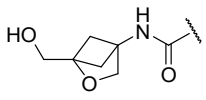
Los Ejemplos **277-279** se sintetizaron de conformidad con procedimientos análogos a aquellos en Ejemplo **283** (Método B). Los datos son listados en la Tabla 21.

Tabla 21.

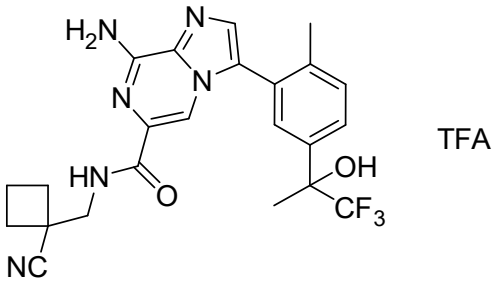


Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS [M+H]$^+$	Espectro NMR
277	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(1-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		B	475.1	

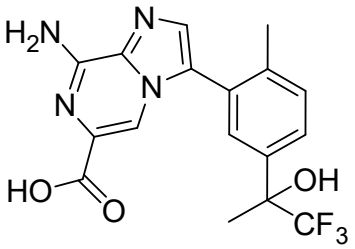
Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS [M+H]$^+$	Espectro NMR
278	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(3-cianobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		B	471.1	

Ej. No.	Nombre	R^1	Método	LCMS [M+H]$^+$	Espectro NMR
279	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida		B	492.1	^{1}H NMR (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-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxamida



Etapa 1. Ácido 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil) imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico



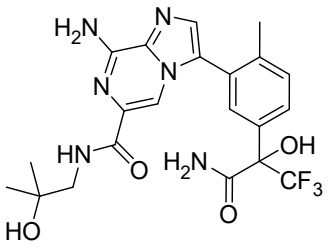
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 8, usando 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo en lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo como el material de partida. LCMS para $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 381.1; Encontrado: 381.1.

Etapa 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

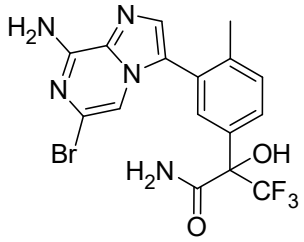
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 9, usando ácido 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico en lugar de ácido 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico y 1-(aminometil)ciclobutan-1-carbonitrilo en lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol como el material de partida. LCMS para $C_{23}H_{24}F_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: 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]pirazina-6-carboxamida



Etapa 1. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 28, Etapa 2, usando 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (Ejemplo 82, Etapa 5) 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 el material de partida. LCMS para $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444.0, 446.0; Encontrado: 444.1, 446.1.

Etapa 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]pirazina-6-carboxamida

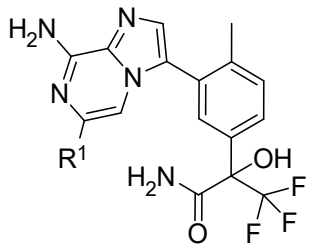
En un recipiente de microondas, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (0.010 g, 0.023 mmol) y 1-amino-2-

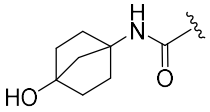
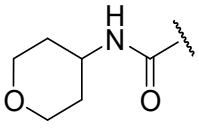
metilpropan-2-ol (0.020 g, 0.23 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (0.375 mL) y se trató con trietilamina (0.013 ml, 0.090 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por 5 min, se trató con aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (3.68 mg, 4.50 µmol), y se desgasificó con nitrógeno por otros 5 min. El recipiente se tapó y la solución se saturó con CO burbujeando el gas a través de la reacción de subsuperficie por 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, disolvió en metanol y agua DI, y se hizo pasar a través de un filtro 0.45 µm. Lo filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (Columna C18 XBridge®, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (6.30 mg, 58.2%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (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 (br s, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H). LCMS para $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 481.2; Encontrado: 481.2.

Ejemplos 260 y 285.

Los Ejemplos **260** y **285** se sintetizaron de conformidad con procedimientos análogos a aquellos presentados en el Ejemplo **284**. Los datos son listados en la Tabla 22.

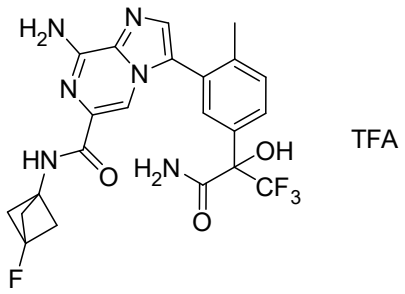
Tabla 22.



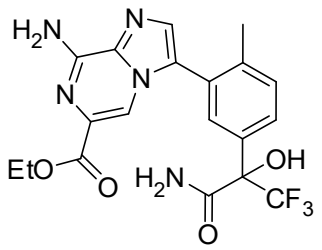
Ej. No.	Nombre	R^1	LCMS $[M+H]^+$	Espectro NMR
260	Sal de trifluoroacetato de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)imidazo[1,2-*a*]pirazina-6-carboxamida (enantiómero único)		519.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 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 (br 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-(tetrahidro-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]pirazina-6-carboxamida

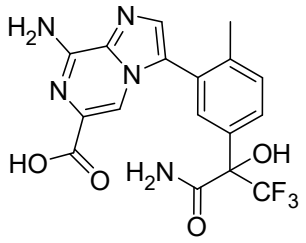


Etapa 1. 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de etilo



En un recipiente de microondas, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida (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 por 5 min, se trató con aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) (0.043 g, 0.052 mmol), y se desgasificó con nitrógeno por otros 5 min. El recipiente se tapó y la solución se saturó con CO burbujeando el gas a través de la reacción de subsuperficie por 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se hizo pasar a través de un filtro 0.45 µm, y se enjuagó con metanol. Lo filtrado se purificó por cromatografía en columna instantánea usando metanol en diclorometano (0% - 10%) para dar el producto deseado (172 mg, 75.1%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{19}H_{19}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 438.1; Encontrado: 438.0.

Etapa 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

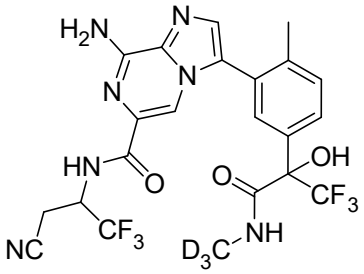


El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 8, usando 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de etilo en lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo como el material de partida. LCMS para $C_{17}H_{15}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 410.1; Encontrado: 410.0.

Etapa 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

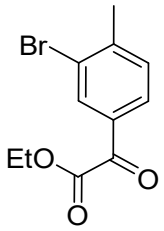
Un recipiente se cargó con HATU (6.97 mg, 0.018 mmol), ácido 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxílico (0.005 g, 0.012 mmol), y 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina, HCl (2.52 mg, 0.018 mmol) seguido por DMF (0.244 mL) y se agitó a ta por 5 min. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (5.11 µl, 0.037 mmol) y se agitó a ta por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y agua y se purificó mediante LCMS preparativa (Columna C18 XBridge®, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% ácido trifluoroacético, una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (2.20 mg, 29.7%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{22}H_{21}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$: 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



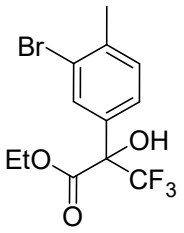
TFA

Etapa 1. 2-(3-bromo-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo



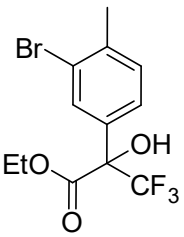
Un matraz de fondo redondo que contiene 2-oxo-2-(p-tolil)acetato de etilo (4.26 g, 22.16 mmol) [Oakwood 023031] se enfrió a 0 °C y se trató con ácido sulfúrico (11.8 mL, 222 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C, se trató con N-bromosuccinimida (4.14 g, 23.3 mmol) en porciones, y se agitó a 0 °C por 1 h. Una mezcla de agua (25 mL) y MTBE (25 mL) se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agregó lentamente a la mezcla agua/MTBE. La capa acuosa se separó y se re-extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% $Na_2S_2O_3$ y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a un aceite amarillo ligero. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (5.71 g, 95.0%) como un aceite amarillo ligero. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 2. 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo



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 por carbonato de cesio (2.85 g, 8.76 mmol) y se agitó a 20 °C por 1 h. La mezcla de reacción se filtró para remover el carbonato de cesio. Lo filtrado se concentró a un aceite que se colocó bajo vacío por 1 h. El aceite crudo se diluyó con tetrahidrofurano (35.0 mL), se trató con 1.0 M fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.75 ml, 1.75 mmol) y agua (4.10 mL), y se agitó a 20 °C por 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 amarillo ligero. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando acetato de etilo en hexanos (0% - 20%) dio el producto deseado (5.90 g, 98.7%) como un aceite amarillo ligero. LCMS para $C_{12}H_{13}BrF_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 341.0, 343.0; Encontrado: 341.0, 343.0.

Etapa 3. Primer enantiómero de elución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo

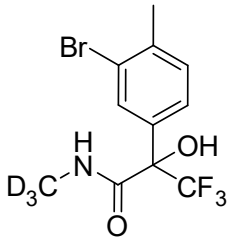


La mezcla racémica de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de

etilo se separó mediante HPLC quiral preparativa (Phenomenex Lux Amilosa-1 [21.2x250mm, 5 micra], eluyendo con 10% etanol en hexanos, una velocidad de flujo de 20 mL/min, carga ~ 81 mg en 1 mL etanol). El primer enantiómero de elución teniendo un tiempo de retención de 5.1 min. El segundo enantiómero de elución teniendo un tiempo de retención de 6.5 min.

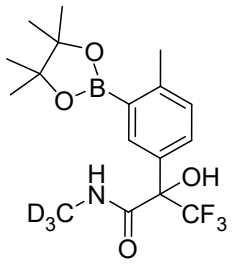
Pico 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)propanamida



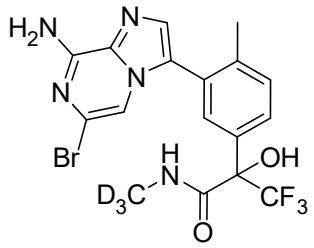
Una solución de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo (1.50 g, 4.40 mmol) (primer enantiómero de elución de la etapa 3) y clorhidrato de metan-d_3-amina (1.55 g, 22.0 mmol) en tetrahidrofurano (36.6 mL) se trató con trietilamina (6.12 mL, 44.0 mmol) y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con 2.0 M trimetilaluminio en tolueno (11.0 mL, 22.0 mmol) sobre 5 min, se agitó a ta por 2 h y después a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con 1 N HCl (150 mL) que ha sido enfriada 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 a un aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna instantánea usando metanol en diclorometano (0% - 10%) dio el producto deseado (1.46 g, 98.7%) como un aceite incoloro. LCMS para $C_{11}H_9D_3BrF_3NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 329.0, 331.0; Encontrado: 329.1, 331.1.

Etapa 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



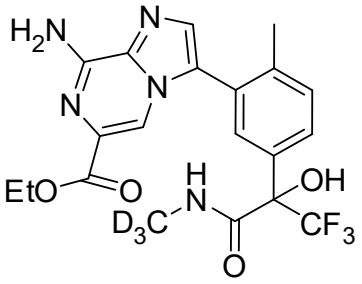
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo **1**, Etapa 5, usando 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)propanamida en lugar de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida como el material de partida. LCMS para $C_{17}H_{21}D_3BF_3NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 377.2; Encontrado: 377.1.

Etapa 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



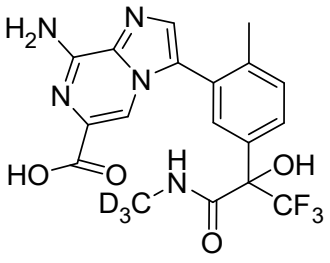
El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo **28**, Etapa 2, usando 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d_3)-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida en lugar de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol como el material de partida. LCMS para $C_{17}H_{13}D_3BrF_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 461.1, 463.1; Encontrado: 461.0, 463.0.

Etapa 7. 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



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo **288**, Etapa 1, usando 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d_3)propanamida en lugar de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanamida como el material de partida. LCMS para $C_{20}H_{18}D_3F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 455.2; Encontrado: 455.1.

Etapa 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]pirazina-6-carboxílico



El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo **81**, Etapa 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 lugar de 8-amino-3-(2-(metil-d_3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-6-carboxilato de metilo como el material de partida. LCMS para $C_{18}H_{14}D_3F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 427.1; Encontrado: 427.2.

Etapa 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

El compuesto deseado se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo **288**, Etapa 3, usando 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]pirazina-6-carboxílico en lugar de 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 y 3-amino-4,4,4-trifluorobutanenitrilo en lugar de clorhidrato de 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-amina como el material de partida. LCMS para $C_{22}H_{17}D_3F_6N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 547.2; Encontrado: 547.2.

Ejemplo A. Ensayo ELISA de THP-1 RPS6

Para medir la Proteína Ribosomal Fosforilada S6 (RPS6) en lisado celular, las células THP-1 (Leucemia Monocítica Aguda Humana) se adquirieron de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvo en RPMI con 10% de FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para el ensayo, las células THP-1 se privan de suero durante la noche en RPMI, después se colocaron en RPMU ($2x10^5$ células/cavidad en 90 µl) en placas tratadas con cultivo de tejido de fondo plano de 96 cavidades (Corning, Corning, NY), en la presencia o ausencia de un intervalo de concentración de compuestos de prueba. Las placas cubiertas se incubaron por 2 horas a 37°C, 5% de CO_2 después se trataron con o sin 10 nM de MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA) por 15 minutos a 37 ^{0}C, 5% CO_2. Las placas se centrifugan a 1600 RPM y los sobrenadantes se remueven. Las células se lisan en Amortiguador de Lisis (Cell Signaling, Danvers, MA) con Inhibidor de Proteasa (Calbiochem/EMD, Germany), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) por 30 min en hielo. Los lisados celulares se congelaron a -80 ^{0}C antes de la prueba. Los lisados se probaron en el ELISA Phospho-RPS6 Humano/Ratón/Rata (R&D Systems, Inc. Minn, MN). La placa se midió usando un lector de microplaca (SpectraMax M5 – Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) ajustado a 450 nm con una correlación de longitud de onda de 540. Se realizó la

determinación IC_{50} ajustando la curva del inhibidor del porcentaje de inhibición contra en log de la concentración del inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

Ejemplo B. Ensayo de proximidad de escintilación de PI3K-γ

Materiales

[γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL) y Aglutinina de Germen de Trigo (WGA), las Perlillas de Escintilación SPA YSi se adquirieron de Perkin–Elmer (Waltham, MA). El sustrato de cinasa líquido, 4,5-bisfosfato de D-mio-Fosfatidilinositol (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, ligado 3-O-fosfo (PIP2), CAS 204858-53-7, se adquirió de Echelon Biosciences (Sal Lake City, UT). La proteína Humana Recombinante PI3Kγ (p110γ) se adquirió de Life technology (Grand Island, NY). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Se condujo la reacción de cinasa en placas blancas Greiner Bio-one de 384 cavidades de poliestireno de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 µL. Los inhibidores primero se diluyeron serialmente en DMSO y se agregaron a las cavidades de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 2%. El ensayo PI3Kγ se llevó a cabo a temperatura ambiente en 20 mM MOPS, pH 6.7, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM DTT y CHAPS 0.03%. Las reacciones se iniciaron por la adición de ATP, la mezcla de reacción final consiste de 20 µM PIP2, 2 µM ATP, 0.5 µCi [γ-^{33}P] ATP, 13 nM PI3Kγ. Las reacciones se incubaron por 120 min y se terminaron por la adición de 40 µL de perlillas SPA suspendidas en amortiguador de apagado: 163 mM de fosfato de potasio pH 7.8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. La concentración final de las perlillas de SPA es 1.0 mg/ml. Después de sellar la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1500 rpm por 10 minutos, la radioactividad del producto se determinó por conteo de escintilación en Topcount (Perkin–Elmer). Se realizó la determinación IC_{50} ajustando la curva de porcentaje de la actividad de control del solvente contra el log de la concentración del inhibidor usando el software GraphPad Prism 6.0.

Ejemplo C. Ensayo de proximidad de escintilación PI3Kδ

Materiales

[γ-^{33}P]ATP (10 mCi/mL) y Aglutinina de Germen de Trigo (WGA), las Perlillas de Escintilación SPA YSi se adquirieron de Perkin–Elmer (Waltham, MA). El sustrato de cinasa líquida, 4,5-bisfosfato de D-mio-Fosfatidilinositol (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo ligado (PIP2), CAS 204858-53-7, se adquirió de Echelon Biosciences (Sal Lake City, UT). La Proteína Recombinante Humana PI3Kδ (p110δ/p85α) se adquirió de Eurofins (St Charles, MO). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de SigmaAldrich (St. Louis, MO).

La reacción de cinasa se condujo en una placa blanca Bio-one Greiner de 384 cavidades de poliestireno de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 µL. Los inhibidores primero se diluyeron serialmente en DMSO y se agregó a las cavidades de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO es en ensayo fue 2%. Se llevó a cabo el ensayo PI3Kδ a temperatura ambiente en 20 mM MOPS, pH 6.7, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM DTT y CHAPS 0.03%. Las reacciones se iniciaron por la adición de ATP, la mezcla de reacción final consiste de 20 µM PIP2, 2 µM ATP, 0.5 µCi [γ-^{33}P] ATP, 3.4 nM PI3Kδ. Las reacciones se incubaron por 120 minutos y se terminaron por la adición de 40 µl de perlillas SPA suspendidas en amortiguador de apagado: 163 mM fosfato de potasio pH 7.8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. La concentración final de las perlillas SPA es 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 por 10 minutos, se determinó la radioactividad del producto por conteo de escintilación en Topcount (PerkinElmer). Se realizó la determinación IC_{50} ajustando la curva del porcentaje de la actividad de control del solvente contra el log de la concentración del inhibidor usando el software GraphPad Prism 6.0.

Los compuestos de los Ejemplos se probaron en los ensayos descritos en los Ejemplos

A, B y C, y se encontró tener los valores IC_{50} mostrados en la Tabla 23.

Tabla 23.

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+	#
39	+	+	#
40	+	+	##

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	#
67	+	++	-
68	+	+	-

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
69	+	+	#
70	+	+	#
71	+	+	#
72	+	++	#
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-
81	+	+	##
82	+	+	#

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
83	+	++	#
84	+	++	##
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	#
100	+	++	##
106	+	++	##
108	+	+	#
112	+	+++	###
117	+	+++	####
118	+	+	#
120	+	++	####

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
128	+	+	#
129	+	+	#
136	+	++	#
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	#
208	+	+	#
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-
224	++	+++	-
233	+	++	##

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
235	+	++	-
253	+	++	##
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####
284	+	++	#
285	+	+++	##

Ej. No.	PI3Kγ IC_{50} (nM)	PI3Kδ IC_{50} (nM)	PI3Kγ_THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
288	+	++	#
289	+	++	#

+ se refiere a IC_{50} de ≤ 100 nM; ++ se refiere a IC_{50} de ≤ 500 nM; +++ se refiere a un IC_{50} de < 2000 nM; ++++ se refiere a un IC_{50} de ≥ 2000 nM.

se refiere a IC_{50} de ≤ 100 nM; ## se refiere a IC_{50} de ≤ 500 nM; ### se refiere a IC_{50} de < 1000 nM; #### se refiere a un IC_{50} de ≥ 1000 nM.

- se refiere a datos no disponibles.

Varias modificaciones de la invención, además a aquellas descritas en la presente, serán aparentes a aquellos expertos en la técnica de la descripción precedente. Tales modificaciones también se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, que incluye toda la patente, solicitudes de patente y publicaciones, citados en la presente solicitud se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.