

DERIVADOS DE PIRAZINA FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE A2A/A2B

CAMPO TÉCNICO

La presente invención proporciona derivados de pirazina fusionados que modulan la actividad de los receptores de adenosina, tales como los subtipos A2A y A2B, y son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de los receptores de adenosina, que incluyen, por ejemplo, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

ANTECEDENTES

La adenosina es una molécula de señalización extracelular que puede modular respuestas inmunitarias a través de muchos tipos de células inmunitarias. La adenosina fue reconocida primero como regulador fisiológico del tono vascular coronario por Drury y Szent-György (Sachdeva, S. y Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245–253). Sin embargo, no fue hasta 1970 que Sattin y Rall demostraron que la adenosina regula la función celular mediante la ocupación de receptores específicos sobre la superficie celular (Sattin, A. y Rall, T.W., 1970. *Mol. Pharmacol.* 6, 13–23; Hasko, G., et ál., 2007, *Pharmacol. Ther.* 113, 264–275).

La adenosina desempeña un papel vital en muchas otras funciones fisiológicas. Se ve implicada en la síntesis de ácidos nucleicos, cuando se vincula a tres grupos de fosfato; forma ATP, el componente integral del sistema de energía celular. La adenosina puede generarse mediante la descomposición enzimática de ATP extracelular o también puede liberarse de células gliales y neuronas lesionadas al atravesar la membrana plasmática dañada (Tautenhahn, M. et ál. *Neuropharmacology*, 2012, 62, 1756–1766). La adenosina produce diversos efectos farmacológicos, tanto en el sistema nervioso central como en la periferia, a través de una acción en receptores específicos ubicados en membranas celulares (Matsumoto, T. et ál. *Pharmacol. Res.*, 2012, 65, 81–90). Se han descrito vías alternativas para la generación de adenosina extracelular. Estas vías incluyen la producción de adenosina de dinucleótido de nicotinamida (NAD) en vez de ATP mediante la acción conjunta de CD38, CD203a y CD73. La producción independiente de CD73 de adenosina también puede producirse mediante otros fosfatos tales como fosfatasa alcalina o fosfatasa específica de la próstata.

Existen cuatro subtipos conocidos de receptores de adenosina en los seres humanos, que incluyen los receptores A1, A2A, A2B y A3. A1 y A2A son receptores de afinidad elevada, mientras que A2B y A3 son receptores de afinidad baja. La adenosina y sus agonistas pueden actuar a través de uno o más de estos receptores y pueden modular la actividad del adenilato ciclasa, la enzima responsable del aumento de AMP cíclico

(cAMP). Los distintos receptores tienen efectos estimuladores e inhibidores diferenciales sobre esta enzima. El aumento de las concentraciones intracelulares de cAMP puede suprimir la actividad de las células inmunitarias e inflamatorias (Livingston, M. et ál., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178).

5 El receptor de adenosina A2A puede señalar en la periferia y el SNC, con agonistas explorados como fármacos antiinflamatorios y antagonistas explorados para enfermedades neurodegenerativas (Carlsson, J. et ál., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748–3755). En la mayoría de los tipos celulares, el subtipo A2A inhibe los niveles intracelulares de calcio, mientras que A2B los potencia. El receptor A2A generalmente aparenta inhibir la respuesta
10 inflamatoria de las células inmunitarias (Borrmann, T. et ál., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994–4006).

Los receptores A2B se expresan en gran medida en el tracto gastrointestinal, vejiga, pulmones y mastocitos (Antonioli, L. et ál., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). El receptor A2B, si bien se relaciona estructuralmente en gran medida al receptor A2A y puede
15 activar el adenilato ciclasa, es diferente desde el punto de vista funcional. Se ha postulado que este subtipo puede utilizar sistemas de transducción de señales que no sean adenilato ciclasa (Livingston, M. et ál., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178). Entre todos los receptores de adenosina, el receptor de adenosina A2B es un receptor de baja afinidad que se cree que permanece silencioso en condiciones fisiológicas y que se activa como consecuencia del
20 aumento de los niveles de adenosina extracelular (Ryzhov, S. et ál. *Neoplasia*, 2008, 10, 987–995). La activación del receptor de adenosina A2B puede estimular el adenilato ciclasa y la fosfolipasa C a través de la activación de las proteínas Gs y Gq, respectivamente. También se ha descrito el acoplamiento a proteínas cinasas activadas por mitógeno (Borrmann, T. et ál., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994–4006).

25 En el sistema inmunitario, la activación de la señalización de adenosina puede ser un mecanismo regulador fundamental que protege a los tejidos de reacciones inmunitarias excesivas. La adenosina puede regular de forma negativa las respuestas inmunitarias a través de muchos tipos de células inmunitarias, que incluyen linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, células inmunitarias, mastocitos y células supresoras derivadas de
30 mieloides (Allard, B. et ál. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7–16).

En los tumores, esta vía se ve interceptada por microentornos tumorales y sabotea la capacidad antitumoral del sistema inmunitario, lo que promueve la evolución del cáncer. En el microentorno tumoral, la adenosina se generó principalmente a partir de ATP extracelular mediante CD39 y CD73. Múltiples tipos de células pueden generar adenosina mediante la
35 expresión de CD39 y CD73. Este es el caso de las células tumorales, linfocitos T efectores, linfocitos T reguladores, macrófagos asociados con el tumor, células supresoras derivadas

de mieloides (MDSC), células endoteliales, fibroblastos asociados con el cáncer (CAF) y células madre/estromales mesenquimales (MSC). La hipoxia, inflamación y otra señalización de supresión inmunitaria en el microentorno tumoral puede inducir la expresión de CD39, CD73 y la producción de adenosina posterior. Como resultado, el nivel de adenosina en tumores sólidos es inusualmente alto en comparación con las condiciones fisiológicas normales.

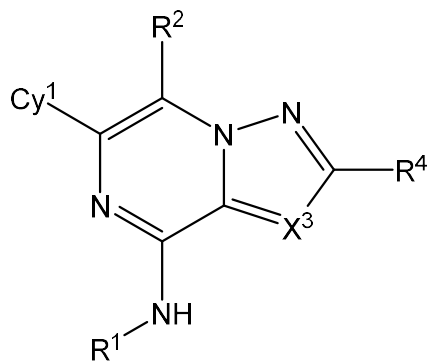
A2A se expresa principalmente en células derivadas de linfoides, que incluyen linfocitos T efectores, linfocitos T reguladores y linfocitos citolíticos naturales. El bloqueo del receptor A2A puede evitar las señales inmunosupresoras posteriores que inactivan los linfocitos T de forma temporal. Los receptores A2B se expresan principalmente en células derivadas de monocitos que incluyen células dendríticas, macrófagos asociados con el tumor, células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y células madre/estromales mesenquimales (MSC). El bloqueo del receptor A2B en modelos preclínicos puede suprimir el crecimiento tumoral, bloquear la metástasis y aumentar la aparición de antígenos tumorales.

En términos del perfil de seguridad del bloqueo de ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B), todos los ratones con inactivación del receptor A2A y A2B son viables, no mostraron ninguna anomalía del crecimiento y son fértiles (Allard, B. et ál. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7–16). Los ratones con A2A KO presentaron niveles mayores de citocinas proinflamatorias tras exponerse a LPS y sin evidencia de inflamación en el punto de referencia (Antonioli, L. et ál., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Los ratones con A2B KO presentaron conteos normales de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos, pero mayor inflamación en el punto de referencia (TNF-alfa, IL-6) en ratones sin A2B KO (Antonioli, L. et ál., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Se detectó una producción exagerada de TNF-alfa e IL-6 después del tratamiento con LPS. Los ratones con A2B KO también presentaron más moléculas de adhesión vascular que median la inflamación y el enrollamiento/adhesión de leucocitos; mayor activación de mastocitos; mayor sensibilidad a la anafilaxis mediada por IgE, así como mayor filtración vascular y el influjo de neutrófilos en condiciones de hipoxia (Antonioli, L. et ál., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857).

En resumen, es necesario desarrollar nuevos ligandos selectivos del receptor de adenosina, tal como para los subtipos A2A y A2B, para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La presente solicitud se refiere a esta necesidad y otras.

COMPENDIO

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



(I),

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

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos para inhibir un receptor de adenosina, que comprende poner en contacto al receptor con un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con expresión anómala de los receptores de adenosina, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

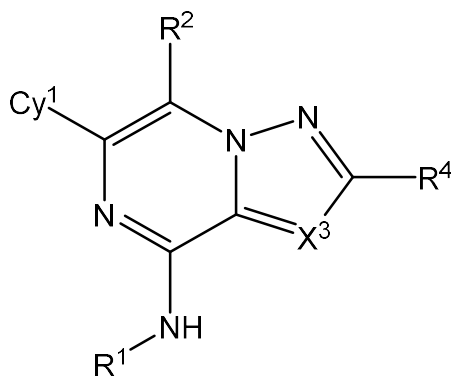
La presente invención proporciona además un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento a utilizar en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ de R¹ se encuentra opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ de R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se encuentra opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{e1} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de OH, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)amino;

X³ es N o CR³;

R³ se selecciona de H, D, halo, OH, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, tio, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfinilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alcoxicarbonilamino C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfinilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino;

Cy¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo

de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de Cy^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^7 seleccionados independientemente;

5 cada R^7 se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $NHOR^{a7}$, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)NR^{c7}(OR^{a7})$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})R^{b7}$, $C(=NOH)R^{b7}$, $C(=NCN)R^{b7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NOH)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NCN)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $OS(O)(=NR^{e7})R^{b7}$, $OS(O)_2R^{b7}$, SF_5 , $P(O)R^{f7}R^{g7}$, $OP(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$, $P(O)(OR^{h7})(OR^{i7})$ y $BR^{j7}R^{k7}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^7 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{7A} seleccionados independientemente;

20 cada R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} y R^{d7} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} y R^{d7} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{7A} seleccionados independientemente;

30 o cualesquiera R^{c7} y R^{d7} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{7A} seleccionados independientemente;

cada R^{e7} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

35 cada R^{f7} y R^{g7} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} ,

heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

5 cada R^{h7} y Rⁱ⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

10 cada Rⁱ⁷ y R^{k7} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; o cualesquiera Rⁱ⁷ y R^{k7}, unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

15 cada R^{7A} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, tio, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alcoxycarbonilamino C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, aminocarboniloxi, 20 alquilaminocarboniloxi C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆ y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilamino;

25 R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)NR^{c2}(OR^{a2}), C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, 30 C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NOH)R^{b2}, C(=NCN)R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}, OS(O)₂R^{b2}, SF₅, P(O)R^{f2}R^{g2}, OP(O)(OR^{h2})(ORⁱ²), P(O)(OR^{h2})(ORⁱ²) y BR^{j2}R^{k2}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo 35 C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ y $BR^{j4}R^{k4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente; siempre que:

(a) cuando R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

entonces, R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ y $BR^{j4}R^{k4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente; o, de manera alternativa,

- (b) cuando se selecciona R^2 de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5 , $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ y $BR^{j2}R^{k2}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

entonces, R^4 se selecciona de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ y $BR^{j4}R^{k4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

- cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c2} y R^{d2} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{e2} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

cada R^{f2} y R^{g2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} ;

cada R^{h2} y R^{i2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} ;

cada R^{j2} y R^{k2} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

o cualesquiera R^{j2} y R^{k2} , unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NOH)R^{b21}$, $C(=NCN)R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NOH)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NCN)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, SF_5 , $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ y $BR^{j21}R^{k21}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{2A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

5 cada R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} y R^{d21} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c21} y R^{d21}, unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

cada R^{e21} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

20 cada R^{f21} y R^{g21} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

25 cada R^{h21} y Rⁱ²¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

30 cada R^{j21} y R^{k21} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

o cualesquiera R^{j21} y R^{k21}, unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R^{2B} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋, CN, NO₂, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}),
 5 C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NOH)R^{b22}, C(=NCN)R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NOH)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NCN)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22},
 10 S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²) y BR^{j22}R^{k22}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ de R^{2B} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2C} seleccionados independientemente;

cada R^{a22}, R^{b22}, R^{c22} y R^{d22} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ de R^{a22}, R^{b22}, R^{c22} y R^{d22} se sustituye
 20 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2C} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c22} y R^{d22}, unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2C} seleccionados independientemente;

30 cada R^{e22} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada R^{f22} y R^{g22} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆₋;
 35

cada R^{h22} y R^{i22} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} ;

5 cada R^{j22} y R^{k22} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

o cualesquiera R^{j22} y R^{k22} , unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido
10 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{2C} se selecciona independientemente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , HO-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-5} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , amino, alquilamino C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})amino, tio, alquiltio C_{1-3} , alquilsulfinilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-3} , carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-3} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilamino C_{1-3} , alcoxycarbonilamino C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C_{1-3} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se sustituye
25 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

35 cada R^{e4} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

cada R^{f4} y R^{g4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} ;

cada R^{h4} y R^{i4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} ;

cada R^{j4} y R^{k4} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; o cualesquiera R^{j4} y R^{k4} , unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} , CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(=NR^{e41})R^{b41}, C(=NOH)R^{b41}, C(=NCN)R^{b41}, C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NOH)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NCN)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41}, S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}, OS(O)₂R^{b41}, SF₅, P(O)R^{f41}R^{g41}, OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹), P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹) y BR^{j41}R^{k41}, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} y (heterocicloalquilo de 4-10

miembros)-alquilo C₁₋₆-, en donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} y R^{d41} se sustituye
5 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c41} y R^{d41}, unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

10 cada R^{e41} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

cada R^{f41} y R^{g41} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-,
15 cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

cada R^{h41} y Rⁱ⁴¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-,
20 (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

cada R^{j41} y R^{k41} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

o cualesquiera R^{j41} y R^{k41}, unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido
25 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R^{4B} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-,
30 (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^{a42}, SR^{a42}, NHOR^{a42}, C(O)R^{b42}, C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(O)NR^{c42}(OR^{a42}), C(O)OR^{a42}, OC(O)R^{b42}, OC(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(O)R^{b42}, NR^{c42}C(O)OR^{a42}, NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(=NR^{e42})R^{b42}, C(=NOH)R^{b42}, C(=NCN)R^{b42},
35 C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NOH)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NCN)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}, NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}S(O)R^{b42},

$\text{NR}^{c42}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b42}$, $\text{NR}^{c42}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e42})\text{R}^{b42}$, $\text{NR}^{c42}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c42}\text{R}^{d42}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b42}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c42}\text{R}^{d42}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b42}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c42}\text{R}^{d42}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{e42})\text{R}^{b42}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{b42}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{f42}\text{R}^{g42}$,
 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{h42})(\text{OR}^{i42})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{h42})(\text{OR}^{i42})$ y $\text{BR}^{j42}\text{R}^{k42}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquienilo
 C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,
 5 heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6^-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6^-} ,
 (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo
 C_{1-6^-} de R^{4B} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4C}
 seleccionados independientemente;

cada R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} ,
 10 haloalquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10
 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6^-} , cicloalquilo C_{3-10} -
 alquilo C_{1-6^-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} y (heterocicloalquilo de 4-10
 miembros)-alquilo C_{1-6^-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} ,
 cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo
 15 C_{6-10} -alquilo C_{1-6^-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6^-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} y
 (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} de R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se sustituye
 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c42} y R^{d42} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al
 cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el
 20 grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4
 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{e42} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

cada R^{f42} y R^{g42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 25 haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} ,
 heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6^-} ,
 cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6^-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} y
 (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} ;

cada R^{h42} y R^{i42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 30 alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,
 heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6^-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6^-} ,
 (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6^-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo
 C_{1-6^-} ;

cada R^{j42} y R^{k42} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-}
 35 6;

o cualesquiera R^{j42} y R^{k42} , unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al

cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

5 cada R^{4C} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^{a43}, SR^{a43}, NHOR^{a43}, C(O)R^{b43}, C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(O)NR^{c43}(OR^{a43}), C(O)OR^{a43}, OC(O)R^{b43}, OC(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(O)R^{b43},
 10 NR^{c43}C(O)OR^{a43}, NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(=NR^{e43})R^{b43}, C(=NOH)R^{b43}, C(=NCN)R^{b43}, C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NOH)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NCN)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}S(O)R^{b43}, NR^{c43}S(O)₂R^{b43}, NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, S(O)R^{b43}, S(O)NR^{c43}R^{d43}, S(O)₂R^{b43}, S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}, OS(O)₂R^{b43}, SF₅, P(O)R^{f43}R^{g43},
 15 OP(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³), P(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³) y BR^{j43}R^{k43}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{4C} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D}
 20 seleccionados independientemente;

cada R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} y R^{d43} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{a43}, R^{b43}, R^{c43} y R^{d43} se sustituye
 25 opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

30 o cualesquiera R^{c43} y R^{d43}, unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

35 cada R^{e43} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada R^{f43} y R^{g43} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

5 cada R^{h43} y Rⁱ⁴³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

10 cada R^{j43} y R^{k43} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

o cualesquiera R^{j43} y R^{k43}, unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

15 cada R^{4D} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₆-,
 20 CN, NO₂, OR^{a44}, SR^{a44}, NHOR^{a44}, C(O)R^{b44}, C(O)NR^{c44}R^{d44}, C(O)NR^{c44}(OR^{a44}), C(O)OR^{a44}, OC(O)R^{b44}, OC(O)NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}C(O)R^{b44}, NR^{c44}C(O)OR^{a44}, NR^{c44}C(O)NR^{c44}R^{d44}, C(=NR^{e44})R^{b44}, C(=NOH)R^{b44}, C(=NCN)R^{b44}, C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}C(=NR^{e44})NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}C(=NOH)NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}C(=NCN)NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}C(=NR^{e44})R^{b44}, NR^{c44}S(O)NR^{c44}R^{d44}, NR^{c44}S(O)R^{b44}, NR^{c44}S(O)₂R^{b44}, NR^{c44}S(O)(=NR^{e44})R^{b44}, NR^{c44}S(O)₂NR^{c44}R^{d44}, S(O)R^{b44}, S(O)NR^{c44}R^{d44}, S(O)₂R^{b44}, S(O)₂NR^{c44}R^{d44}, OS(O)(=NR^{e44})R^{b44}, OS(O)₂R^{b44}, SF₅, P(O)R^{f44}R^{g44}, OP(O)(OR^{h44})(ORⁱ⁴⁴), P(O)(OR^{h44})(ORⁱ⁴⁴) y BR^{j44}R^{k44}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{4D} se encuentra opcionalmente
 30 sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4E} seleccionados independientemente;

cada R^{a44}, R^{b44}, R^{c44} y R^{d44} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₆-, en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇,

heteroarilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenil-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R^{a44}, R^{b44}, R^{c44} y R^{d44} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4E} seleccionados independientemente;

5 o cualesquiera R^{c44} y R^{d44}, unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4E} seleccionados independientemente;

10 cada R^{e44} se selecciona independientemente de H, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada R^{f44} y R^{g44} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

15 cada R^{h44} y Rⁱ⁴⁴ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₆-;

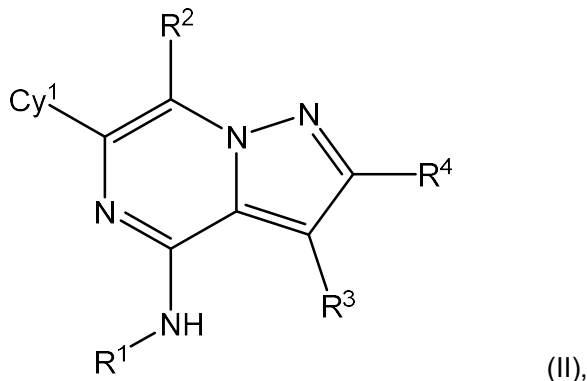
20 cada R^{j44} y R^{k44} se selecciona independientemente de OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

o cualesquiera R^{j44} y R^{k44}, unidos al mismo átomo de B y junto con el átomo de B al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; y

30 cada R^{4E} se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, tio, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfinilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alcoxycarbonilamino C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino.

En algunas modalidades, cada uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de cualquier sustituyente «alquilo», «alquenilo», «alquinilo», «arilo», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo» o «heteroarilo» o grupos de enlace «-alquilo C₁₋₆», «alquilenilo», «alquenilenilo» y «alquinilenilo» se reemplaza opcionalmente con un átomo de deuterio.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) que se provee en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ de R¹ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R¹ es H o alquilo C₁₋₃.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R¹ es H.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R³ se selecciona de H, D, halo, OH, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, tio, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfinilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alcoxicarbonilamino C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R³ se selecciona de H, D, halo, OH, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^3 es CN o H.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^3 es H.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^{a2} , SR^{a2} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros.

5 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente; y

10 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$. En algunas modalidades de
15 Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{2A} se selecciona
20 independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$.

25 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{3-6} ,
30 heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
35 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$,

$C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$; y

5 cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de ciclopropilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidropiridin-(2H)-ilo y piridinonilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

10 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$.

15 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de ciclopropilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidropiridin-(2H)-ilo y piridinonilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

20 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$; y

25 cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

35 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$,

$\text{NR}^{\text{c}21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}21}$, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de $\text{R}^{2\text{A}}$ se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{2\text{B}}$ seleccionados independientemente;

5 cada $\text{R}^{\text{a}21}$, $\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{R}^{\text{c}21}$ y $\text{R}^{\text{d}21}$ se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; y

cada $\text{R}^{2\text{B}}$ se selecciona independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{3-6} ,
 10 heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes $\text{R}^{2\text{A}}$ seleccionados independientemente.

cada $\text{R}^{2\text{A}}$ se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y
 15 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, en donde dicho alquilo C_{1-4} de $\text{R}^{2\text{A}}$ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{2\text{B}}$ seleccionados independientemente;

cada $\text{R}^{\text{a}21}$, $\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{R}^{\text{c}21}$ y $\text{R}^{\text{d}21}$ se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; y

cada $\text{R}^{2\text{B}}$ se selecciona independientemente de halo y OH.

20 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de ciclopropilo, oxazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidropiridin-(2H)-ilo y piridinonilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes $\text{R}^{2\text{A}}$ seleccionados independientemente;

cada $\text{R}^{2\text{A}}$ se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 25 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}21}$, $\text{SR}^{\text{a}21}$, $\text{NHOR}^{\text{a}21}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}21}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}21}$, $\text{NR}^{\text{c}21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{d}21}$ y $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}21}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} de $\text{R}^{2\text{A}}$ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{2\text{B}}$ seleccionados independientemente;

cada $\text{R}^{\text{a}21}$, $\text{R}^{\text{b}21}$, $\text{R}^{\text{c}21}$ y $\text{R}^{\text{d}21}$ se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} ,
 30 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

cada $\text{R}^{2\text{B}}$ se selecciona independientemente de halo y OH.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de 1-(trifluorometil)cicloprop-1-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 1-propil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 3,6-dihidropiridin-4-il-1(2H)-carboxamida, piridin-4-ilo,
 35 4-(1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo y 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de 1-(trifluorometil)cicloprop-1-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 1-propil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 3,6-dihidropiridin-4-il-1(2H)-carboxamida, piridin-4-ilo, 4-(1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo y 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^2 se selecciona de 1-(trifluorometil)cicloprop-1-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 1-propil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 3,6-dihidropiridin-4-il-1(2H)-carboxamida y piridin-4-ilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ y $S(O)_2R^{b41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{4B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41} y S(O)₂R^{b41}.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente; y

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41} y S(O)₂R^{b41}.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆-, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4} y NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, en donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₆- y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂ y OR^{a41}.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a41} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas modalidades, cualesquiera R^{c4} y R^{d4}, unidos al mismo átomo de N y junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10

miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente.

5 En algunas modalidades, cualesquiera R^{c4} y R^{d4} , unidos al mismo átomo de N y junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente.

10 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6-} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ y $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C_{1-6-} y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

15 cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 y OR^{a41} ;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

20 cada R^{a41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6-} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-6-} y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

25

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 y OR^{a41} .

30

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros,

35 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2 , OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ y $S(O)_2R^{b41}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

y
cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}R^{d4}$, en donde cada fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^4 se encuentra

opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , fenilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y OH, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente; y

cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, OH y alquilo C_{1-4} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de fenilo-alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-6} y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 y OR^{a41} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros; y

cada R^{a41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de $C(O)NH$ alquilo C_{1-6} , $C(O)$ -azetidino, $C(O)$ -pirrolidino, $C(O)$ -piperidino, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NHC(O)O$ alquilo C_{1-6} , (azetidino)-alquilo C_{1-6} , (piridil)-alquilo C_{1-6} , (fenil)-alquilo C_{1-6} , (fluorofenil)-alquilo C_{1-6} , 3,6-dihidro-2H-pirano, NH -(fenilo) y piridilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de $C(O)NH$ alquilo C_{1-6} , $C(O)$ -azetidino, $C(O)$ -pirrolidino, $C(O)$ -piperidino, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NHC(O)O$ alquilo C_{1-6} , (azetidino)-alquilo C_{1-6} , (piridil)-alquilo C_{1-6} , (fenil)-alquilo C_{1-6} , (fluorofenil)-alquilo C_{1-6} , 3,6-dihidro-2H-pirano, NH -(fenilo), piridilo y (pirrolo[3,2-b]piridinil)-alquilo C_{1-6} ,

en donde cada alquilo C_{1-6} y grupo azetidino se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH; y cada piridilo se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo metilpiperazino.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de $C(O)NH$ alquilo C_{1-6} , $C(O)$ -azetidino, $C(O)$ -pirrolidino, $C(O)$ -piperidino, $C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NHC(O)O$

alquilo C₁₋₆, (azetidil)-alquilo C₁₋₆, (piridil)-alquilo C₁₋₆, (fenil)-alquilo C₁₋₆, (fluorofenil)-alquilo C₁₋₆, 3,6-dihidro-2H-piranilo, NH-(fenilo) y piridilo,

5 en donde cada alquilo C₁₋₆ y grupo azetidilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH; y cada piridilo se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo metilpiperazinilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de C(O)NHCH₂CH₃, C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), C(O)N(CH₂CH₃)₂, NHC(O)OCH₂CH₃, C(O)-azetidilo, C(O)-hidroxiazetidilo, C(O)-pirrolidinilo, C(O)-piperidinilo, CH₂-azetidilo, CH₂-piridilo, CH₂-fluorofenilo, CH(OH)-fluorofenilo, NH-fenilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, (metilpiperazinil)piridinilo y
10 (1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)metilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de C(O)NHCH₂CH₃, C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), C(O)N(CH₂CH₃)₂, NHC(O)OCH₂CH₃, C(O)-azetidilo, C(O)-hidroxiazetidilo, C(O)-pirrolidinilo, C(O)-piperidinilo, CH₂-azetidilo, CH₂-piridilo, CH₂-fluorofenilo, CH(OH)-fluorofenilo, NH-fenilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo y (metilpiperazinil)piridinilo.

15 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2} y S(O)₂R^{b2}.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona
20 independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, y S(O)₂R^{b2}; y

25 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y CN.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R² se selecciona de H, difluoroetilo, bromo y CN.
30

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}, en donde cada arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo
35

C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

- 5 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41},
 10 NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41} y S(O)₂R^{b41}.

- En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4},
 15 S(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}, en donde cada arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆; y

- 20 cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41} y S(O)₂R^{b41}.

- 25 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R⁴ se selecciona de fenilo-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆-, C(O)NR^{c4}R^{d4} y NR^{c4}C(O)OR^{a4}, en donde cada alquilo C₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH; y el fenil-alquilo C₁₋₆- se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos halo seleccionados independientemente.

- 30 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

- En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R⁴ se selecciona de fenilo-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆- y C(O)NR^{c4}R^{d4}, en donde cada fenil-alquilo C₁₋₆- y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente
 35 sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH y halo; y

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de fenilo-alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH; y el fenil-alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos halo seleccionados independientemente; y

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), R^4 se selecciona de $C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2$ -piridilo, CH_2 -fluorofenilo y $CH(OH)$ -fluorofenilo.

En algunas modalidades de Fórmula (II), R^2 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOH)R^{b2}$, $C(=NCN)R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NOH)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NCN)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, SF_5 , $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$ y $BR^{j2}R^{k2}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente; y

R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NOH)R^{b4}$, $C(=NCN)R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NOH)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NCN)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ y $BR^{j4}R^{k4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} ,

10, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente.

5 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente.

10 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), cada R⁷ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN y NO₂.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y

15 cada R⁷ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN y NO₂.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es fenilo que se encuentra sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y cada R⁷ se selecciona de forma independiente de halo y CN.

20 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es fenilo no sustituido.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es cianofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es 3-cianofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo.

25 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es fenilo sustituido con C(O)NR^{c7}R^{d7}, en donde cada R^{c7} y R^{d7} se encuentra independientemente seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es fenilo sustituido con C(O)NH₂.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), Cy¹ es 3-formilfenilo.

30 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II):

R¹ es H;

Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y

35 R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R² se encuentra opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II):

R^1 es H;

5 Cy^1 es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^7 seleccionados independientemente; y

R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

10 En algunas modalidades de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):

R^1 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

15 R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

20 R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

30 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN , NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$;

35 cada R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41} y S(O)₂R^{b41};

5 Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que
10 están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

cada R^{a41}, R^{b41}, R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y

cada R⁷ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN y NO₂.

15 En algunas modalidades de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):

R¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2},
20 NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, y S(O)₂R^{b2};

R⁴ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}, en donde cada arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41} y S(O)₂R^{b41};

Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente;

35 cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

5 cada R^7 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN y NO_2 .

En algunas modalidades de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):

R^1 es H;

R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo
10 de 4-6 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-
alquilo C_{1-6} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo-alquilo C_{1-6} y
15 (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,
heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$,
20 $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$,
 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$;

cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} ,
haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
25 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,
heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 y OR^{a41} ;

Cy^1 es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^7
seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo
30 C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

cada R^{a41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

35 cada R^7 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN y NO_2 .

En algunas modalidades de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):

R¹ es H;

R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y CN;

R⁴ se selecciona de fenilo-alquilo C₁₋₆-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆-,
 5 C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, en donde cada alquilo C₁₋₆ se encuentra opcionalmente
 sustituido con 1 o 2 grupos OH; y el fenil-alquilo C₁₋₆- se encuentra opcionalmente sustituido
 con 1 o 2 grupos halo seleccionados independientemente;

Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷
 seleccionados independientemente;

10 cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo
 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que
 están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros; y

15 cada R⁷ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN y NO₂.

En algunas modalidades de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):

R¹ es H;

R² se selecciona de ciclopropilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidropiridin-(2H)-ilo y
 piridinonilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2
 20 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

R⁴ se selecciona de C(O)NH alquilo C₁₋₆, C(O)-azetidínilo, C(O)-pirrolidinilo, C(O)-
 piperidinilo, C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(O)O alquilo C₁₋₆, (azetidínil)-alquilo C₁₋₆, (piridil)-alquilo
 C₁₋₆, (fenil)-alquilo C₁₋₆, (fluorofenil)-alquilo C₁₋₆, 3,6-dihidro-2H-piranilo, NH-(fenilo) y piridiilo,
 en donde cada alquilo C₁₋₆ y grupo azetidínilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o
 25 2 grupos OH; y cada piridilo se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo
 metilpiperazinilo;

30 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21},
 C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21},
 NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21} y S(O)R^{b21};

Cy¹ es cianofenilo; y

cada R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆,
 haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.

En algunas modalidades de los compuestos de Fórmulas (I) y (II):

35 R¹ es H;

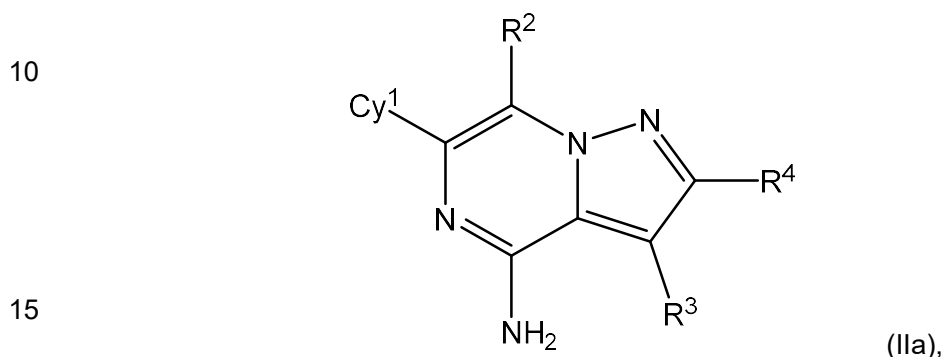
R² se selecciona de H, difluoroetilo, bromo y CN;

R^4 se selecciona de fenilo-alquilo C_{1-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH; y el fenil-alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos halo seleccionados independientemente;

5 Cy^1 es cianofenilo; y

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde se definen las variables R^2 , R^3 , R^4 y Cy^1 de acuerdo con las definiciones provistas en la presente para los compuestos de Fórmulas (I) y (II).

20 En algunas modalidades de Fórmula (IIa),

R^3 es H o CN;

Cy^1 es fenilo que se encuentra sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^7 seleccionados independientemente;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de halo y CN;

25 R^2 se selecciona de fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

30 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{2A} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

35

cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{2B} se selecciona independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

5 R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$,
 10 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A}
 15 seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se encuentra
 20 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2 , OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$,
 25 $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ y $S(O)_2R^{b41}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y
 30 haloalquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;
 y

cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino,

35 En algunas modalidades de Fórmula (IIa),

R^3 es H o CN;

Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo;

R² se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R² se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2
5 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y C(O)NR^{c21}R^{d21}, en donde dicho alquilo C₁₋₄ de R^{2A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

cada R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y
10 haloalquilo C₁₋₆; y

cada R^{2B} se selecciona independientemente de halo y OH.

R⁴ se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃₋, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₃₋, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} y NR^{c4}R^{d4}, en donde cada fenilo,
15 heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₃₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃₋ y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₃₋ de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, fenilo y
20 heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, fenilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y OH, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{4A} se encuentra
25 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente; y

cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, OH y alquilo C₁₋₄.

En algunas modalidades de Fórmula (IIa),

R³ es H o CN;

Cy¹ es fenilo que se encuentra sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados
30 independientemente;

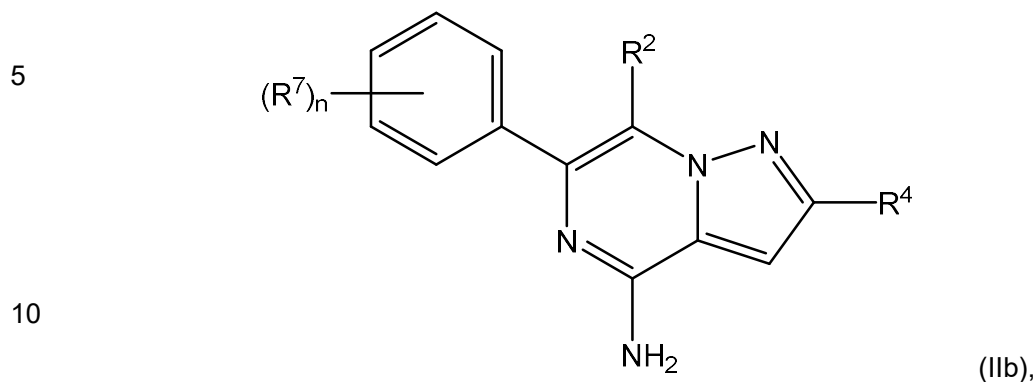
cada R⁷ se selecciona de forma independiente de halo y CN;

R² se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y CN;

R⁴ se selecciona de fenilo-alquilo C₁₋₆₋, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆₋ y C(O)NR^{c4}R^{d4}, en donde cada fenil-alquilo C₁₋₆₋ y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₆₋
35 de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH y halo; y

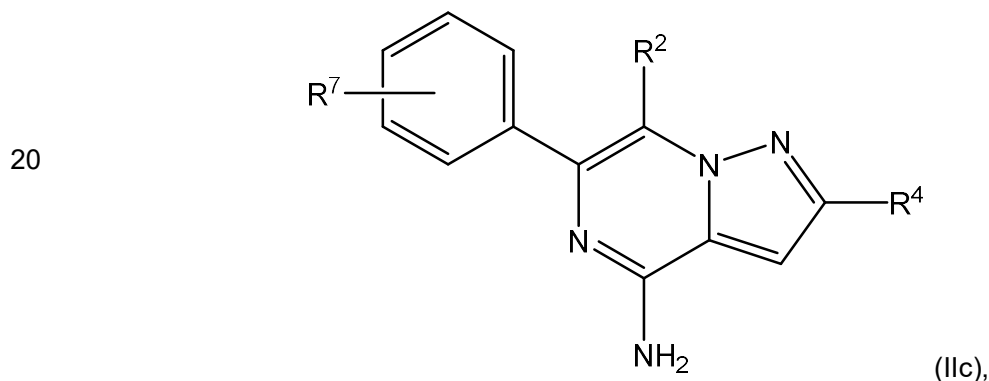
cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es un número entero de 0 a 4, y en donde se definen las variables R^2 , R^4 y R^7 de acuerdo con las definiciones provistas en la presente para los compuestos de Fórmulas (I) y (II).

15 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (II), el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIc):



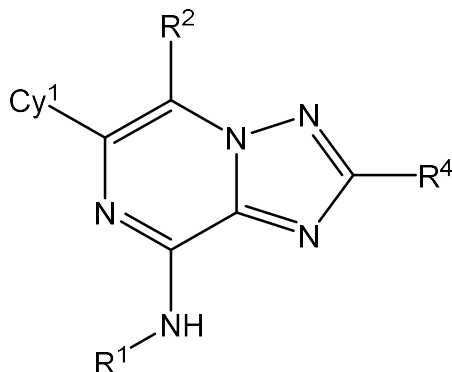
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde se definen las variables R^2 , R^4 y R^7 de acuerdo con las definiciones provistas en la presente para los compuestos de Fórmulas (I) y (II).

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) que se provee en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (III):

30

35

5



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} de R^1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

15

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^1 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^1 es H o alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^1 es H.

20

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de H, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

25

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

30

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21} y S(O)₂R^{b21}.

35

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de

4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

5 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^{2A} se encuentra opcionalmente
10 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

cada R^{a21} , R^{241} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{a21} , R^{241} , R^{c21} y R^{d21} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;
y

15 cada R^{2B} se selecciona independientemente de D, halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de
20 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente; y

cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$,
25 $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido
30 con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y OH, en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{2A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente; y

cada R^{2B} se selecciona independientemente de D, halo y OH.

35 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-6

miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 5 CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$,
 $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y
 $S(O)R^{b21}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino
 10 C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

15 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$,
 $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$,
 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$; y

20 cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es un heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

25 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es un heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es un heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

30 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 4-metiloxazol-5-ilo, 4-etiloxazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-ilo, 2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazol-5-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 6-hidroxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-ilo, oxazol-5-ilo, imidazo[1,2- α]piridina-6-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo y 1-(metil-d3)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo.

35 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-

dihidropiridazin-3-ilo, 4-metiloxazol-5-ilo, 4-etiloxazol-5-ilo y 3-metilpiridin-4-ilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es piridinonilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es pirimidin-4-ilo.

- 5 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona del grupo que consiste en 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, pirimidin-4-ilo y 2,6-dimetilpiridin-4-ilo.

- En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se sustituye opcionalmente con 1, o 2 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;
- 15

- En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$ y $S(O)_2R^{b41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente.
- 20
- 25

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 es H.

- 30 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es H.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo o imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo; y R^4 es H.

- 35 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^2 es H; y R^4 es $-NHC(O)O$ alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona
5 independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$; y

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} ,
10 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 es $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona
15 independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$; y

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 es $-NHC(O)O$ alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 es $-NHC(O)OCH_2CH_3$.
20

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -
25 alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4}
30 y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;
35

cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ y $S(O)_2R^{b41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , 5 arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C_{1-3-} , (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} , CN, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ y $S(O)_2R^{b42}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C_{1-3-} , (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4B} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{4C} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^{a43} , $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ y $S(O)_2R^{b43}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{4C} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

cada R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} de R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c43} y R^{d43} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente; y

5 cada R^{4D} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y OH.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de fenilo-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada fenilo-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^4 se encuentra
10 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} , en donde cada fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A}
15 seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , OR^{a41} , $S(O)_2R^{b41}$ y $NR^{c41}R^{d41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4A} se encuentra opcionalmente
20 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

25 cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} , CN, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)OR^{a42}$ y $NR^{c42}R^{d42}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4B} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
30 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 5-7 miembros de R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
35 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{4C} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$,

$C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$ y $S(O)_2R^{b43}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{4C} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

cada R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} de R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se encuentra
5 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c43} y R^{d43} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

10 cada R^{4D} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y OH.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados
15 independientemente; y

cada R^{4A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, OR^{a41} ,
20 SR^{a41} y $NR^{c41}R^{d41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente.

25 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R^4 se selecciona de arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

30 cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-3-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , CN, OR^{a41} , SR^{a41} y $NR^{c41}R^{d41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-
35 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-3-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} y (heterocicloalquilo de 4-10

miembros)-alquilo C₁₋₃- de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a42}, COOR^{a42} y NR^{c42}R^{d42};

5 cada R^{a4} y R^{b4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo y azetidino, en donde el fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R^{a41}, R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^{a42}, R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

10 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R⁴ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃- y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃-, en donde cada arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃- y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

15 cada R^{4A} se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y OR^{a41}; y

cada R^{a41} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R⁴ es arilo C₆-alquilo C₁₋₃, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH y halo.

20 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R⁴ se selecciona de piridin-2-ilmetilo, 1H-Pirrol[2,3-b]piridin-1-ilo, 7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-ilo, 2-fluorofenoxi, hidroxipiridin-2-il)metilo, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilo, (imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metilo, (pirazolo[1,5-a]piridin-7-il)metilo, (2H-indazol-2-il)metilo, (1H-indazol-1-il)metilo, (2,6-difluorofenil)(hidroximetil), (2,5-difluorofenil)(hidroximetil), (2,3-difluorofenil)(hidroximetil), (2-fluorofenil)(hidroximetil), (2-clorofenil)(hidroximetil), hidroxifenil)metilo, fenilsulfonilo, azetidina-1-carbonilo, benzo[d]oxazol-4-ilmetilo, 2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencilo, 2-fluoro-6-((6-metil-5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)bencilo, 2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((3-oxopiperazin-1-il)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencilo, 2-fluoro-6-(((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)bencilo, 2-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencilo, amino(2,6-difluorofenil)metilo, (2,6-difluorofenil)(metilamino)metilo, (2,6-difluorofenil)((2-hidroxietil)amino)metilo, amino(2-fluorofenil)metilo, amino(2,6-difluorofenil)metilo, (3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)metil, 2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilo, 1-(((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metilo, 2-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-6-fluorobencilo, (2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)(hidroximetil), 2-fluoro-6-(1-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-

pirazol-4-il)bencilo, (2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)(hidroxi)metilo, 2-fluoro-6-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)bencilo, (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)(hidroxi)metil, 2-fluoro-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)bencilo, 2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H-il)metil)fenil)(hidroxi)metil, 2-fluoro-6-(1-((trans)-3-(metilamino)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)bencilo, 2-(1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il)-6-fluorobencilo, 2-fluoro-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)bencilo, (3-metilpiridin-2-il)metoxi, (3-((1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metilo, (3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metilo, (3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metilo, 2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)bencilo y (6-metoxipiridin-2-il)metilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), R⁴ se selecciona de piridin-2-ilmetil, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilo, 7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-ilo, 2-fluorofenoxi, hidroxi(piridin-2-il)metilo, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetilo, (2H-Indazol-2-il)metilo, 1H-indazol-1-il)metilo, (2,6-difluorofenil)(hidroxi)metilo, (2,5-difluorofenil)(hidroxi)metilo, (2,3-difluorofenil)(hidroxi)metilo, (2-fluorofenil)(hidroxi)metilo, (2-clorofenil)(hidroxi)metilo, hidroxi(fenil)metilo, fenilsulfonilo y azetidina-1-carbonilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), cada R⁷ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN y NO₂.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y

cada R⁷ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN y NO₂. En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es fenilo que se encuentra sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y

cada R⁷ se selecciona de forma independiente de halo y CN.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, halo y CN.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de

alquilo C₁₋₆ y CN.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es fenilo no sustituido.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es cianofenilo o cianofluorofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es cianofenilo.

5 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R¹ es H;

10 Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y

R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R² se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

15 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R¹ es H;

Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente; y

20 R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R² se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

25 R² es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados de manera independiente;

30 R⁴ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃₋, OR^{a4}, C(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4}, en donde cada arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃₋ y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃₋ de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

35 cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃₋, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃₋ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₃₋, CN, OR^{a41}, SR^{a41} y NR^{c41}R^{d41}, en donde cada alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃₋, cicloalquilo C₃₋₁₀-

alquilo C₁₋₃-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₃- de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

5 cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a42}, COOR^{a42} y NR^{c42}R^{d42}.

Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente;

10 cada R^{a4} y R^{b4} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo y azetidino, en donde el fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cada R^{a41}, R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R^{a42}, R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆; y

cada R⁷ se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y CN;

15 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados de manera independiente;

20 R⁴ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃- y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃-, en donde cada arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃- y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₃- de R⁴ se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y OR^{a41};

25 Cy¹ es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y CN; y

cada R^{a41} se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

30 R¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de H, D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

35 R⁴ se selecciona de C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4} y S(O)₂R^{b4};

Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4

sustituyentes R^7 seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

5 cada R^7 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN y NO_2 .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R^1 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

10 R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

R^4 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

15 cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$;

20 Cy^1 es arilo C_{6-10} que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^7 seleccionados independientemente;

cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

cada R^7 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN y NO_2 .

25 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R^1 es H;

R^2 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

R^4 se selecciona de $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$;

30 Cy^1 es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^7 seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; y

cada R^7 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN y NO_2 .

35 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R^1 es H;

R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

5 R^4 se selecciona de H, D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$,
10 $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$ y $S(O)R^{b21}$;

Cy^1 es fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^7 seleccionados independientemente;

cada R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; y

15 cada R^7 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CN y NO_2 .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R^1 es H;

R^2 es H;

R^4 es $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$;

20 Cy^1 es cianofenilo; y

R^{a4} y R^{c4} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R^1 es H;

R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

25 R^4 es H; y

Cy^1 es cianofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R^1 es H;

30 R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-3} ;

R^4 es fenilo-alquilo C_{1-3-} o piridilo-alquilo C_{1-3-} , en donde cada fenilo-alquilo C_{1-3-} y piridilo-alquilo C_{1-3-} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH y halo; y

35 Cy^1 es cianofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

R¹ es H;

R² se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

R⁴ es fenilo-alquilo C₁₋₃- sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH y halo; y

Cy¹ es cianofenilo.

En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III):

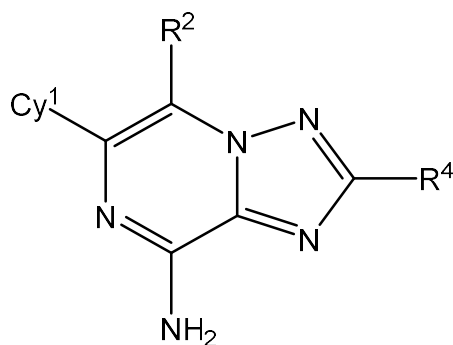
R¹ es H;

R² es pirimidin-4-ilo;

R⁴ es fenilo-alquilo C₁₋₃- sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de OH y halo; y

Cy¹ es cianofenilo.

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



(IIIa),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde se definen las variables R², R⁴ y Cy¹ de acuerdo con las definiciones provistas en la presente para los compuestos de Fórmulas (I) y (III).

En algunas modalidades de Fórmula (IIIa),

Cy¹ es fenilo que se encuentra sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente;

cada R⁷ se selecciona de forma independiente de halo y CN;

R² se selecciona de H, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R² se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de D, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21},

$C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$ y $S(O)_2R^{b21}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^{2A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

5 cada R^{a21} , R^{241} , R^{c21} y R^{d21} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{a21} , R^{241} , R^{c21} y R^{d21} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente; y

10 cada R^{2B} se selecciona independientemente de D, halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino.

R^4 se selecciona de arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , en donde cada alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} , CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ y $S(O)_2R^{b41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se encuentra
 5 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C_{1-3-} , (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} , CN, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$,
 10 $C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ y $S(O)_2R^{b42}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenilo-alquilo C_{1-3-} , (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4B} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

15 cada R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

20 cada R^{4C} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^{a43} , $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ y $S(O)_2R^{b43}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4C} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

25 cada R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} de R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c43} y R^{d43} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros, en donde el
 30 grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente; y

cada R^{4D} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y OH.

En algunas modalidades de Fórmula (IIIa),

Cy^1 es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo;

35 R^2 se selecciona de H, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7

miembros de R^2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

5 cada R^{2A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y OH, en donde dicho alquilo C_{1-6} de R^{2A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{2B} seleccionados independientemente;

cada R^{2B} se selecciona independientemente de D, halo y OH;

R^4 se selecciona de fenilo-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, en donde cada fenilo-alquilo C_{1-3-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-3-} y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^4 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

15 cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} , en donde cada fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

20 cada R^{4A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} , OR^{a41} , $S(O)_2R^{b41}$ y $NR^{c41}R^{d41}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4A} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

25 cada R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} y R^{d41} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4B} seleccionados independientemente;

30 cada R^{4B} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} , CN, OR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)OR^{a42}$ y $NR^{c42}R^{d42}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4B} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

35 cada R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 5-7 miembros de R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} y R^{d42} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4C} seleccionados independientemente;

cada R^{4C} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}R^{d43}$ y $S(O)_2R^{b43}$, en donde cada alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-3-} de R^{4C} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

5 cada R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , en donde cada alquilo C_{1-6} de R^{a43} , R^{b43} , R^{c43} y R^{d43} se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente;

o cualesquiera R^{c43} y R^{d43} , unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{4D} seleccionados independientemente; y

cada R^{4D} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y OH.

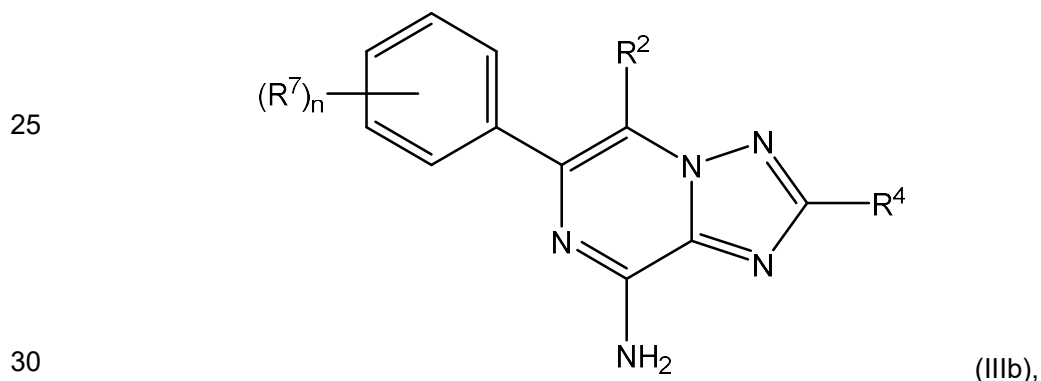
En algunas modalidades de Fórmula (IIIa),

15 R^2 se selecciona de heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-3} ;

R^4 es fenilo-alquilo C_{1-3-} o piridilo-alquilo C_{1-3-} , en donde cada fenilo-alquilo C_{1-3-} y piridilo-alquilo C_{1-3-} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH y halo; y

20 Cy^1 es 3-cianofenilo.

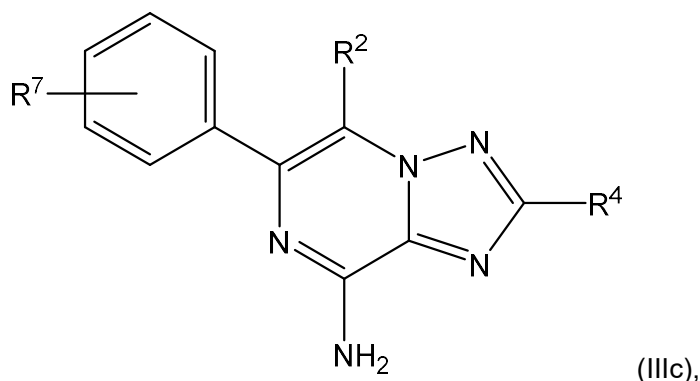
En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es un número entero de 0 a 4, y en donde se definen las variables R^2 , R^4 y R^7 de acuerdo con las definiciones provistas en la presente para los compuestos de Fórmulas (I) y (III).

35 En algunas modalidades de Fórmulas (I) y (III), el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIIc):

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde se definen las variables R^2 , R^4 y R^7 de acuerdo con las definiciones provistas en la presente para los compuestos de Fórmulas (I) y (III).

15

En algunas modalidades, el compuesto es el enantiómero (*S*) de uno de los compuestos que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, el compuesto es el enantiómero (*R*) de uno de los compuestos que anteceden o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20

Se observa además que determinadas características de la invención que se describen, por motivos de claridad, en el contexto de modalidades independientes, también se pueden proporcionar de forma combinada en una sola modalidad. Por el contrario, también pueden proporcionarse diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada.

25

Se describen sustituyentes de enlaces divalentes en varios puntos de la presente memoria descriptiva. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlaces divalentes incluya tanto las formas directas como las inversas del sustituyente de enlaces. Por ejemplo, $-NR(CR'R'')_n-$ incluye tanto $-NR(CR'R'')_n-$ como $-(CR'R'')_nNR-$. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de enlace, se entiende que las variables Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace.

30

La expresión «de *n* miembros», donde *n* es un número entero, describe típicamente la cantidad de átomos que forman anillos en un resto en el cual la cantidad de átomos que forman anillos es *n*. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

35

Como se usa en la presente, la frase «sustituido opcionalmente» significa no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede ser en cualquier posición accesible químicamente. Como se usa en la presente, el

término «sustituido» significa que se retira un átomo de hidrógeno y reemplaza por un sustituyente. Un sustituyente divalente único, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. Ha de entenderse que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia.

5 Tal como se usa en la presente, la frase «cada 'variable' se selecciona independientemente de» significa sustancialmente lo mismo que «en cada aparición, 'la variable' se selecciona de».

En las diversas definiciones, la expresión «C_{n-m}» indica un intervalo que incluye los extremos, donde n y m son números enteros que indican la cantidad de carbonos. Los
10 ejemplos incluyen C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₆ y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilo C_{n-m}», empleada sola o junto con otras expresiones, hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos tales como metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo
15 (*n*-Pr), isopropilo (iPr), *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos mayores 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 entre 1 y 6 átomos de carbono, entre 1 y 4 átomos de carbono, entre 1 y 3 átomos de carbono o entre 1 y 2 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, «alquenilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo alquilo
20 que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquenilo contiene entre 2 y 6, entre 2 y 4 o entre 2 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, «alquinilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo alquilo
25 que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquinilo contiene entre 2 y 6, entre 2 y 4 o entre 2 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término «alcoxi C_{n-m}» usado solo o en combinación
30 con otros términos se refiere a un grupo de la fórmula -O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, de modo no taxativo, 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 entre 1 y 6, entre 1 y 4 o entre 1 y 3 átomos de carbono.

35 Como se usa en la presente, el término «amino» se refiere a un grupo de la fórmula -NH₂.

Tal como se utiliza en la presente, el término «arilo», empleado solo o junto con otros términos, hace referencia a un grupo hidrocarburo aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados). La expresión «arilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo arilo que tiene de n a m átomos de carbono del anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de 5 a 10 átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo arilo es fenilo o naftilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo.

Tal como se usa en la presente, «halo» hace referencia 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 F. En algunas modalidades, un halo es Cl.

Tal como se usa en la presente, «haloalcoxi C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $-O$ -haloalquilo que tiene de n a m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen OCF_3 y $OCHF_2$. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi está únicamente fluorado. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, la expresión «haloalquilo C_{n-m} » usada sola o en combinación con otros términos hace referencia a un grupo alquilo con entre un átomo de halógeno y $2s+1$ átomos de alógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde «s» es el número de átomos de carbono del grupo alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo está únicamente fluorado. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, entre 1 y 4 o entre 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares.

Tal como se usa en la presente, el término «tio» hace referencia a un grupo de fórmula $-SH$.

Tal como se usa en la presente, el término «carbamilo» hace referencia a un grupo de fórmula $-C(O)NH_2$.

Tal como se usa en la presente, el término «carbonilo», empleado solo o junto con otros términos, hace referencia a un grupo $-C(O)-$.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilamino C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $-NH$ (alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, la expresión «alcoxycarbonilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-C(O)O$ -alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, la expresión «alquilcarbonilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-C(O)$ -alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, entre 1 y 4 o entre 1 y 3 átomos de carbono.

5 Como se usa en la presente, la expresión «alquilcarbonilamino C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHC(O)$ -alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

10 Como se usa en la presente, la expresión «alquilsulfonilamino C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHS(O)_2$ -alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «aminosulfonilo» hace referencia a un grupo de la fórmula $-S(O)_2NH_2$.

15 Como se usa en la presente, la expresión «alquilaminosulfonilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-S(O)_2NH$ -alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

20 Tal como se usa en la presente, la expresión «di(alquilo C_{n-m})aminosulfonilo» hace referencia a un grupo de la fórmula $-S(O)_2N$ (alquilo) $_2$, donde cada grupo alquilo, independientemente, tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «aminosulfonilamino» hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

25 Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilaminosulfonilamino C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHS(O)_2NH$ (alquilo), donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

30 Tal como se usa en la presente, la expresión «di(alquilo C_{n-m})aminosulfonilamino» hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHS(O)_2N$ (alquilo) $_2$, donde cada grupo alquilo, independientemente, tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «aminocarbonilamino» usado solo o en combinación con otros términos hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHC(O)NH_2$.

35 Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilaminocarbonilamino C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHC(O)NH$ (alquilo), donde el grupo alquilo tiene de n a

m átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «di(alquilo C_{n-m})aminocarbonilamino» hace referencia a un grupo de la fórmula $-NHC(O)N(\text{alquilo})_2$, donde cada grupo alquilo, independientemente, tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilcarbamilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-C(O)-NH(\text{alquilo})$, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquiltio C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $-S-\text{alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilsulfinilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $-S(O)-\text{alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilsulfonilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de la fórmula $-S(O)_2-\text{alquilo}$, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «ciano-alquilo C_{1-n} » hace referencia a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-n})-\text{CN}$, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a n átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono, por ejemplo, $-(\text{alquileo } C_{1-3})-\text{CN}$.

Tal como se usa en la presente, la expresión «HO-alquilo C_{1-n} » hace referencia a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-n})-\text{OH}$, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a n átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono, por ejemplo, $-(\text{alquileo } C_{1-3})-\text{OH}$.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxi C_{1-n} -alquilo C_{1-n} » hace referencia a un grupo de fórmula $-(\text{alquileo } C_{1-n})-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-n})$, en donde el grupo alquilo tiene de 1 a n átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono, por ejemplo, $-(\text{alquileo } C_{1-6})-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-6})$.

Tal como se usa en la presente, el término «carboxi» se refiere a un grupo de la fórmula $-C(O)OH$.

Según se emplea aquí, la expresión «di(alquilo C_{n-m})amino» hace referencia a un

grupo de fórmula $-N(\text{alquilo})_2$, en la que los dos grupos alquilo tienen, independientemente, de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

5 Tal como se usa en la presente, la expresión «di(alquilo C_{n-m})carbamilo» hace referencia a un grupo de la fórmula $-C(O)N(\text{alquilo})_2$, donde los dos grupos alquilo tiene cada uno, independientemente, de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

10 Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilcarboniloxi C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $-OC(O)\text{-alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, «aminocarboniloxi» es un grupo de fórmula $-OC(O)\text{-NH}_2$.

15 Tal como se usa en la presente, «alquilaminocarboniloxi C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $-OC(O)\text{-NH-alquilo}$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, «di(alquilo C_{n-m})aminocarboniloxi» hace referencia a un grupo de fórmula $-OC(O)\text{-N}(\text{alquilo})_2$, en donde cada grupo alquilo, independientemente, tiene de n a m átomos de carbono.

20 Tal como se usa en la presente, «alcoxicarbonilamino C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula $\text{-NHC(O)O}(\text{alquilo } C_{n-m})$, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

25 Tal como se usa en la presente, «cicloalquilo» hace referencia a hidrocarburos cíclicos no aromáticos, lo que incluye grupos alqueno y alquilo sometidos a ciclización. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que poseen 2 anillos fusionados), espirociclos y anillos puenteados (por ejemplo, un grupo bicicloalquilo puenteado). Los átomos de carbono que forman anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido (por ejemplo, $C(O)$ o $C(S)$). También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que poseen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que poseen un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo que forma anillos, incluido un átomo que forma anillos del anillo aromático fusionado. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos que forman anillos (es decir, C_{3-10}). En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-10} monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-7} monocíclico. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{4-7} monocíclico. En

algunas modalidades, el cicloalquilo es un espirociclo C_{4-10} o cicloalquilo puenteado (por ejemplo, un grupo bicicloalquilo puenteado). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, espiro[3.3]heptanilo y similares. En algunas modalidades, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, «heteroarilo» hace referencia a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados) que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo seleccionado de N, O, S y B. En algunas modalidades, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, cualquier N que forma el anillo en un resto heteroarilo puede ser un óxido de N. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene entre 3 y 10, 4 y 10, 5 y 10, 5 y 7, 3 y 7 o 5 y 6 átomos que forman el anillo. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos que forman anillos, de 1 a 3 heteroátomos que forman anillos, de 1 a 2 heteroátomos que forman anillos o 1 heteroátomo que forma anillos. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo de heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o distintos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, tienilo (o tiofenilo), furilo (o furanilo), 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, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, azolilo, triazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,5-naftiridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, triazolo[4,3-a]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo y similares.

Tal como se usa en la presente, «heterocicloalquilo» hace referencia a heterociclos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un anillo no aromático (anillo saturado o parcialmente insaturado), en donde uno o más de los átomos de carbono que forman anillos de heterocicloalquilo se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de N, O, S y B, y en donde los átomos de carbono que forman anillos y heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más oxo o sulfuro (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)₂, etc.). Cuando un átomo de carbono o heteroátomo que forma el anillo de un grupo heterocicloalquilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más oxo o sulfuro, el O o S de dicho grupo se *suma* a la cantidad de átomos que forman el anillo especificados en la presente (por ejemplo, un 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros, en donde un átomo de carbono que forma el anillo se encuentra sustituido con un grupo oxo, y en donde el grupo heterocicloalquilo de 6 miembros se encuentra adicionalmente sustituido con un grupo metilo). Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados). Se incluyen en el heterocicloalquilo grupos heterocicloalquilo monocíclicos y policíclicos de 3 a 10, 4 a 10, 5 a 10, 4 a 7, 5 a 7 o 5 a 6 miembros. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos y anillos puenteados (por ejemplo, un anillo biheterocicloalquilo puenteado de 5 a 10 miembros con uno o más de los átomos de carbono que forman anillos reemplazados por un heteroátomo que se seleccionan independientemente de N, O, S y B). El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono que forma anillos o un heteroátomo que forma anillos. En algunas modalidades el grupo heterocicloalquilo contiene entre 0 y 3 enlaces dobles. En algunas modalidades el grupo heterocicloalquilo contiene entre 0 y 2 enlaces dobles.

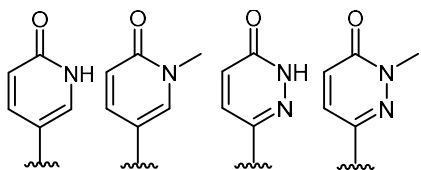
En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo que forma anillos que incluye un átomo que forma anillos del anillo aromático fusionado.

En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos que forman anillos, de 4 a 10 átomos que forman anillos, de 3 a 7 átomos que forman anillos, o de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B y con uno o

más miembros anulares oxidados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, S y B y con uno o más miembros anulares oxidados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S y con uno o más miembros anulares oxidados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S y con uno o más miembros anulares oxidados.

Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidin-2-ona (o 2-oxopirrolidinilo), 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropirano, oxetanilo, azetidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, benzazapen, azabicyclo[3.1.0]hexanilo, diazabicyclo[3.1.0]hexanilo, oxobicyclo[2.1.1]hexanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[3.1.1]heptanilo, diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, azabicyclo[3.2.1]octanilo, diazabicyclo[3.2.1]octanilo, oxobicyclo[2.2.2]octanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo, azaadamantanilo, diazaadamantanilo, oxo-adamantanilo, azaespiro[3.3]heptanilo, diazaespiro[3.3]heptanilo, oxo-azaespiro[3.3]heptanilo, azaespiro[3.4]octanilo, diazaespiro[3.4]octanilo, oxo-azaespiro[3.4]octanilo, azaespiro[2.5]octanilo, diazaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.4]nonanilo, diazaespiro[4.4]nonanilo, oxo-azaespiro[4.4]nonanilo, azaespiro[4.5]decanilo, diazaespiro[4.5]decanilo, diazaespiro[4.4]nonanilo, oxo-diazaespiro[4.4]nonanilo, oxo-dihidropiridazinilo, oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octanilo, oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 3-oxopiperazinilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-piridinilo y similares. Por ejemplo, los grupos heterocicloalquilo incluyen los siguientes grupos (con sustitución de N-metilo o sin ella):

30



Tal como se usa en la presente, «cicloalquilo C_{o-p}-alquilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula –cicloalquilo-alquilen-, en donde el cicloalquilo tiene de o a p átomos de carbono y el grupo enlazador alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

35 Tal como se usa en la presente «arilo C_{o-p}-alquilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula arilo-alquilen-, en donde el arilo tiene de o a p átomos de carbono y el grupo

enlazador alquilenos tiene de n a m átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, «heteroarilo-alquilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula heteroarilo-alquilenos-, en donde el grupo enlazador alquilenos tiene de n a m átomos de carbono.

- 5 Tal como se usa en la presente «heterocicloalquilo-alquilo C_{n-m} » hace referencia a un grupo de fórmula heterocicloalquilo-alquilenos-, en donde el grupo enlazador alquilenos tiene de n a m átomos de carbono.

- Tal como se usa en la presente, un «grupo de enlace alquilo» es un grupo de enlace alquilo de cadena ramificada o lineal bivalente (grupo alquilenos). Por ejemplo, «cicloalquilo
10 C_{o-p} -alquilo C_{n-m} », «arilo C_{o-p} -alquilo C_{n-m} », «fenilo-alquilo C_{n-m} », «heteroarilo-alquilo C_{n-m} » y «heterocicloalquilo-alquilo C_{n-m} » contienen grupos de enlace alquilo. Los ejemplos de «grupos de enlace alquilo» o «grupos alquilenos» incluyen metileno, etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, propan-1,1-diilo y similares.

- En algunas partes, las definiciones o las modalidades se refieren a anillos
15 específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos pueden estar unidos a cualquier miembro de anillo siempre que no se supere la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de piridin-3-ilo está unido en la posición 3.

- 20 Tal como se usa en la presente, el término «oxo» se refiere a un átomo de oxígeno (es decir, =O) como sustituyente divalente que forma un grupo carbonilo cuando se une a un carbono (por ejemplo, $C=O$ o $C(O)$), o se une a un heteroátomo de azufre o nitrógeno para formar un grupo nitroso, sulfinilo o sulfonilo.

- Tal como se usa en la presente, la expresión «independientemente seleccionado»
25 significa que cada aparición de una variable o sustituyente, por ejemplo, R^7 o R^{2A} , se selecciona de manera independiente en cada aparición de la lista aplicable.

- Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se pretende incluir todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la
30 presente descripción que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales iniciales ópticamente inactivos, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles $C=N$ y similares también pueden
35 estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los

compuestos de la presente descripción se describen y pueden aislarse 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.) proporcionadas en la presente incluyen estereoisómeros de los compuestos.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos en la técnica. Un ejemplo de método incluye la recrystalización fraccionada mediante el uso de un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma una sal. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, por ejemplo, ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, las 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 puede llevarse a cabo mediante la elución en una columna llena con un agente de resolución ópticamente activado (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición adecuada del solvente de elución.

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

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden hallarse junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas modalidades, la preparación de compuestos puede implicar la adición de

ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o la formación de formas salinas tales como sales de adición de ácidos.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente, o sus sales, están sustancialmente aislados. «Sustancialmente aislado» significa que el compuesto está separado de forma al menos parcial o sustancial del entorno donde se formó o detectó. 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 alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de los compuestos proporcionados en la presente, o sales de estos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

Tal como se usa en la presente, se pretende que el término «compuesto» incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos identificados en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyan otras formas tautoméricas, a menos que se especifique lo contrario.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en la presente para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación riesgo/beneficio correspondiente razonable.

La presente solicitud también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se usa en la presente, «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a derivados de los compuestos descritos, donde el compuesto precursor se modifica al convertir un resto de ácido o base existente en su forma salina. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con

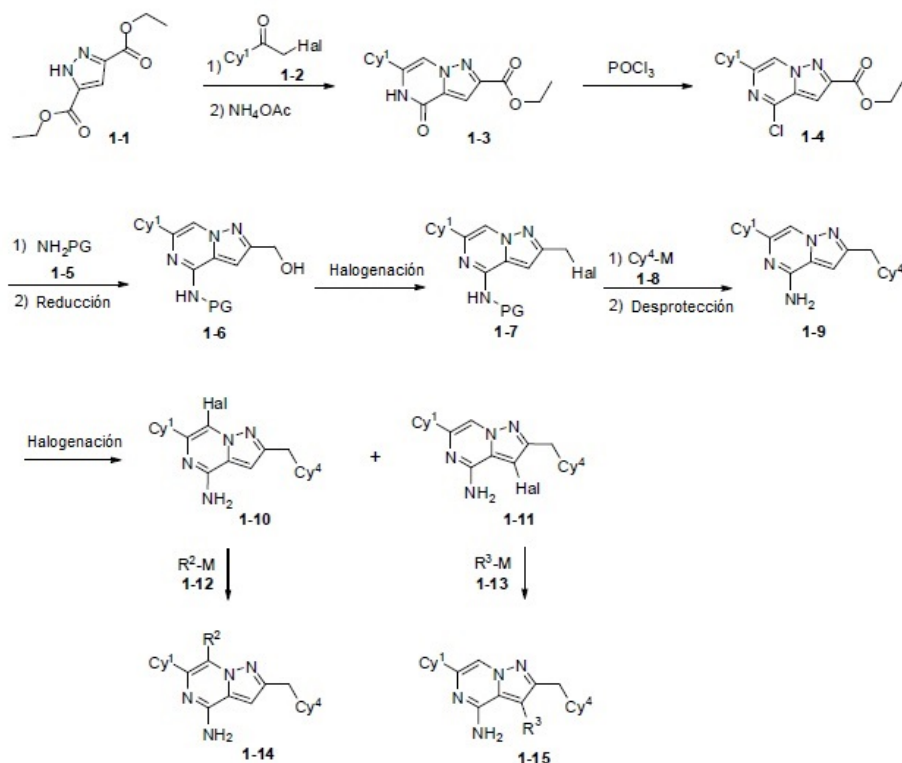
una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Se halla una lista de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorporan al presente por referencia en su totalidad.

Síntesis

Como apreciarán los expertos en la técnica, los compuestos proporcionados en la presente, incluso las sales y estereoisómeros de estos, pueden prepararse mediante el uso de técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de numerosas vías de síntesis posibles.

Los compuestos de fórmula **1-14** y **1-15** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 1. La alquilación de material de partida comercialmente disponible **1-1** con aducto de carbonilo **1-2** (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I), seguido de una reacción de condensación a temperatura elevada, con un reactivo apropiado, tal como acetato de amonio, genera el compuesto bicíclico **1-3**. Luego, se puede hacer reaccionar el compuesto **1-3** con reactivos, tal como cloruro de fosforilo (POCl_3), para producir el intermedio **1-4**. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica ($\text{S}_\text{N}\text{Ar}$) de intermedio **1-4** con aducto de amina **1-5** (PG es un grupo protector adecuado, tal como 2,4-dimetoxibencilo), seguido de reducción de la funcionalidad del éster con un agente reductor adecuado (por ejemplo, DIBAL-H), produce el alcohol **1-6**. La halogenación de **1-6** con un reactivo adecuado, tal como tribromuro de fósforo (PBr_3), produce intermedio **1-7**. Luego, el compuesto **1-7** se puede acoplar de forma cruzada con un aducto de fórmula **1-8**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es B(OR)_2 , Sn(alquilo)_3 o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado, el que se somete a la remoción del grupo protector para producir el compuesto **1-9**. En algunas modalidades, Cy^4 puede ser un R^4 o un $\text{R}^4\text{-R}^{4a}$. La halogenación de **1-9** con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), proporciona dos isómeros **1-10** y **1-11**. Luego, se pueden preparar los productos finales **1-14** y **1-15** al hacer reaccionar los dos isómeros **1-10** y **1-11** con el aducto **1-12** o **1-13** con condiciones de reacción similares a las descritas para la preparación de **1-9** a partir de **1-7**.

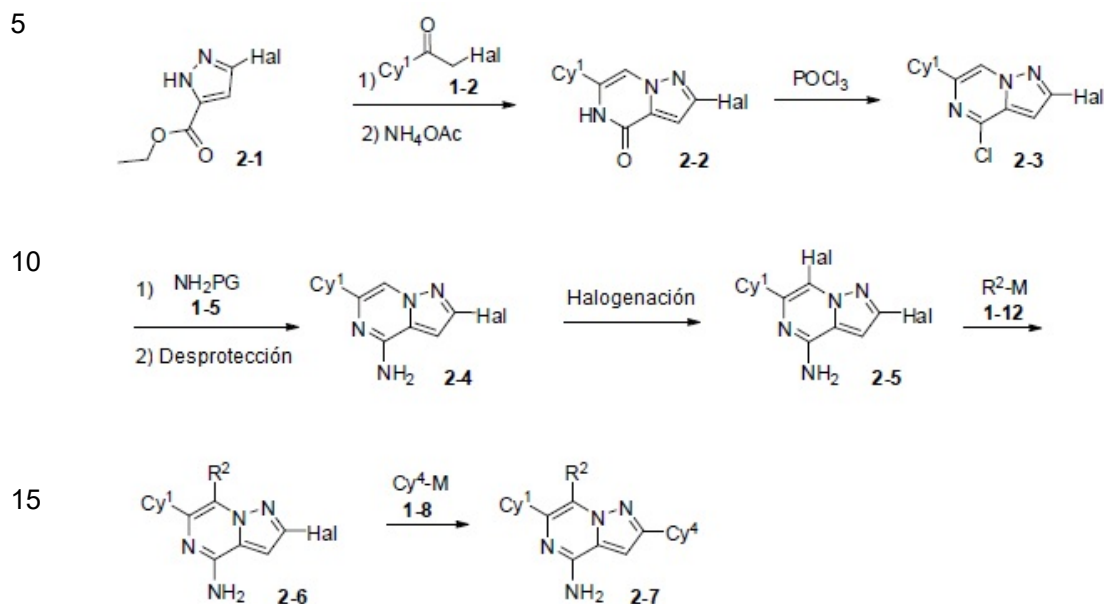
Esquema 1.



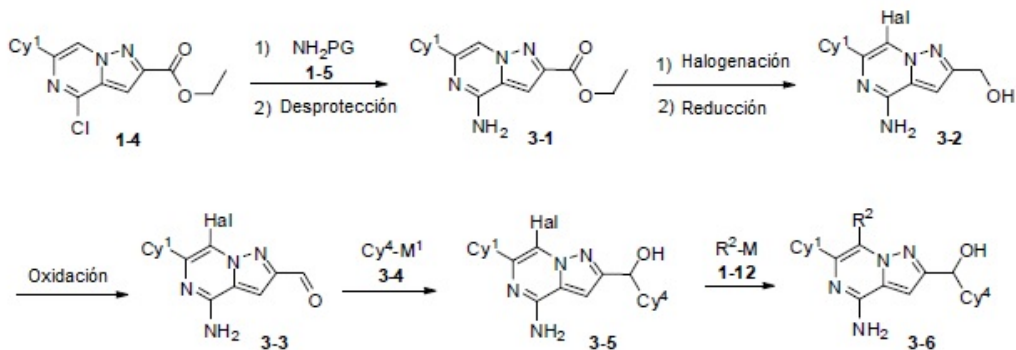
Los compuestos de fórmula **2-7** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 2. La alquilación del material de partida disponible comercialmente **2-1** (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I) con aducto de carbonilo **1-2**, seguido de condensación con un reactivo adecuado, tal como acetato de amonio, a temperatura elevada produce el compuesto bicíclico **2-2**. Luego, se puede hacer reaccionar el compuesto **2-2** con un reactivo adecuado, tal como cloruro de fosforilo (POCl_3), para producir el intermedio **2-3**. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) de intermedio **2-3** con aducto de amina **1-5** (PG es un grupo protector adecuado, tal como 2,4-dimetoxibencilo), seguido de la remoción del grupo protector, produce el compuesto **2-4**. La halogenación de **2-4** con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), produce el compuesto **2-5**. El intermedio **2-5** se puede acoplar de forma cruzada con un aducto de fórmula **1-12**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es B(OR)_2 , Sn(alquilo)_3 o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), para proporcionar el compuesto **2-6**. Luego, el

intermedio **2-6** se somete a una segunda reacción de acoplamiento cruzado con el compuesto **1-8**, mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para la preparación de **2-6** a partir de **2-5**, para producir el producto **2-7**.

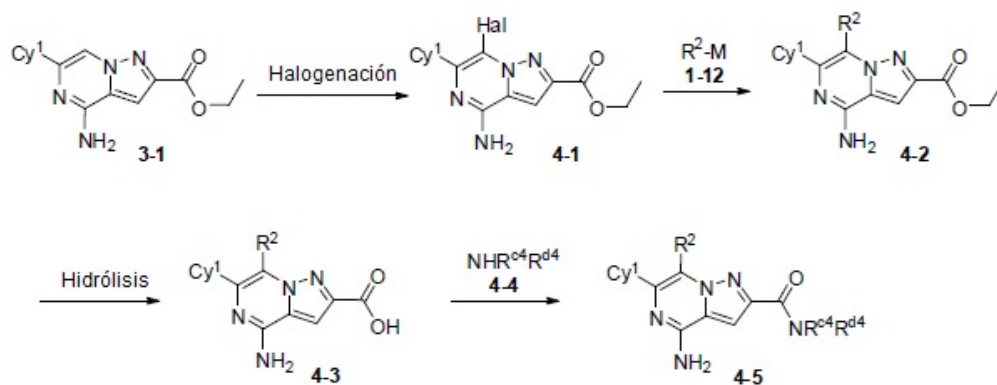
Esquema 2.



Los compuestos de fórmula **3-6** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 3. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) del compuesto **1-4** (preparada con los procedimientos descritos en el Esquema 1) con aducto de amina **1-5** (PG es un grupo protector adecuado, tal como 2,4-dimetoxibencilo), seguido de la remoción del grupo protector, produce el intermedio **3-1**. La halogenación de **3-1** con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), seguido de la reducción de la funcionalidad del éster con un reductor adecuado (por ejemplo, DIBAL-H), produce el alcohol **3-2**. Luego, el intermedio **3-2** se puede oxidar con un oxidante adecuado (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin) para producir aldehído **3-3**. Una reacción de adición entre **3-3** y **3-4** (M^1 es un grupo de metal, tal como MgBr o Li) luego produce el alcohol secundario **3-5**. El producto final **3-6** se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre el intermedio **3-5** y un aducto de fórmula **1-12**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es B(OR)₂, Sn(alquilo)₃ o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio).

Esquema 3.

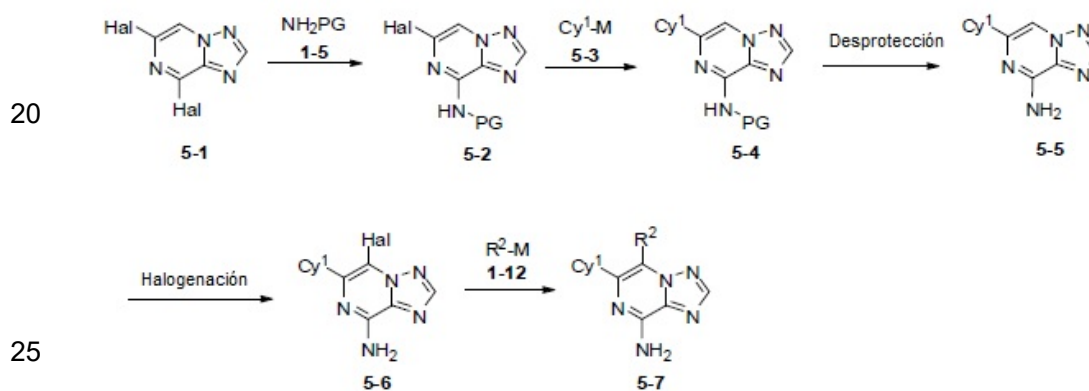
El compuesto de fórmula 4-5 se puede preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 4. Una reacción de halogenación del compuesto 3-1 (preparada mediante procedimientos del Esquema 3) con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), proporciona el compuesto 4-1 (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I). Luego, el compuesto 4-1 se puede acoplar de forma cruzada con un aducto de fórmula 1-12, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es B(OR)₂, Sn(alquilo)₃ o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), para producir el intermedio 4-2. La hidrólisis de 4-2 con un reactivo adecuado, tal como hidróxido de sodio, produce ácido carboxílico 4-3. Luego, el compuesto 4-3 se puede hacer reaccionar con amina 4-4 en condiciones de acoplamiento de amida estándares, tal como el uso de HATU como reactivo de acoplamiento y DIPEA como base, para producir el producto 4-5.

Esquema 4.

Los compuestos de fórmula 5-7 se pueden preparar mediante la vía sintética descrita

en el Esquema 5. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) de material de partida disponible comercialmente **5-1** (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I) con amina **1-5** (PG es un grupo protector adecuado, tal como 2,4-dimetoxibencilo) proporciona el compuesto **5-2**. Luego, el compuesto **5-2** se puede acoplar de forma cruzada con un aducto de fórmula **5-3**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es $B(OR)_2$, $Sn(\text{alquilo})_3$ o $Zn-Hal$], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), para producir el intermediario **5-4**. El grupo protector en **5-4** se puede remover para proporcionar el compuesto **5-5**. La halogenación de **5-5** con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), proporciona el intermediario **5-6**. Luego, el compuesto **5-6** se puede acoplar de forma cruzada con un aducto de fórmula **1-12** para proporcionar el producto **5-7**, mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación de **5-4** a partir de **5-2**.

Esquema 5.



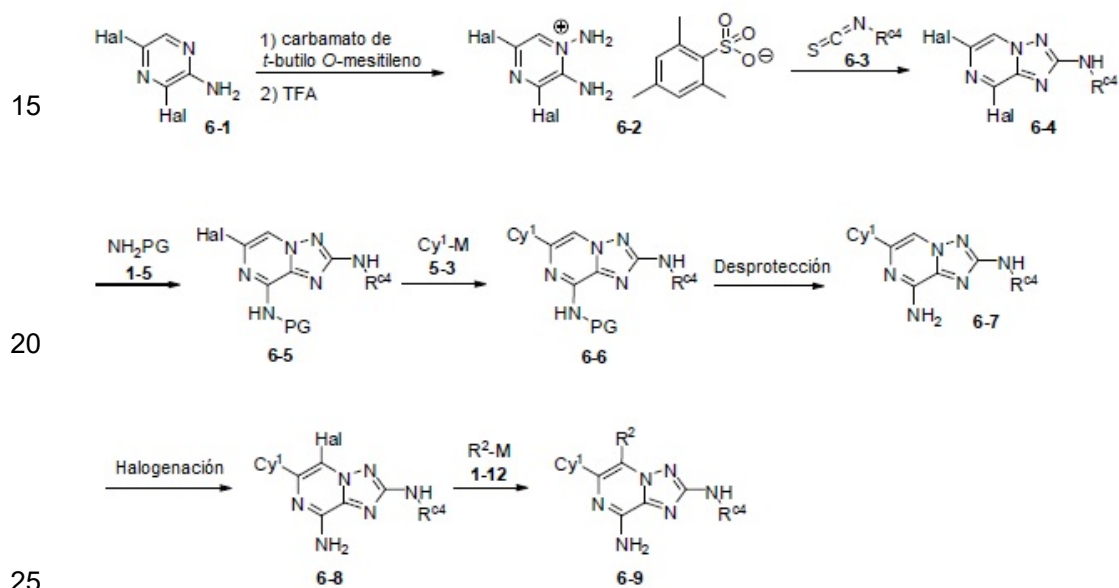
Los compuestos de fórmula **6-9** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 6. El material de partida disponible comercialmente **6-1** (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I) se puede hacer reaccionar con un reactivo adecuado, tal como carbamato de *t*-butilo *O*-mesitileno (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1975**, 12, 107), para formar sal de pirazinio **6-2**. Luego, el intermediario **6-2** se puede someter a una reacción de condensación con un aducto de fórmula **6-3** para formar el compuesto **6-4**. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) **6-4** con amina **1-5** (PG representa un grupo protector adecuado, tal como 2,4-dimetoxibencilo) proporciona el compuesto **6-5**. Luego, el compuesto **6-6** se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre el intermediario **6-5** y un aducto de fórmula **5-3**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico

30

35

o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es B(OR)₂, Sn(alquilo)₃ o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio). El grupo protector en **6-6** se puede remover para producir el compuesto **6-7**, el que se somete a una reacción de halogenación con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), para formar el compuesto **6-8**. El producto final **6-9** se puede sintetizar mediante el acoplamiento de **6-8** con un aducto de fórmula **1-12**, mediante procedimientos similares a los descritos para la preparación del compuesto **6-6** a partir de **6-5**.

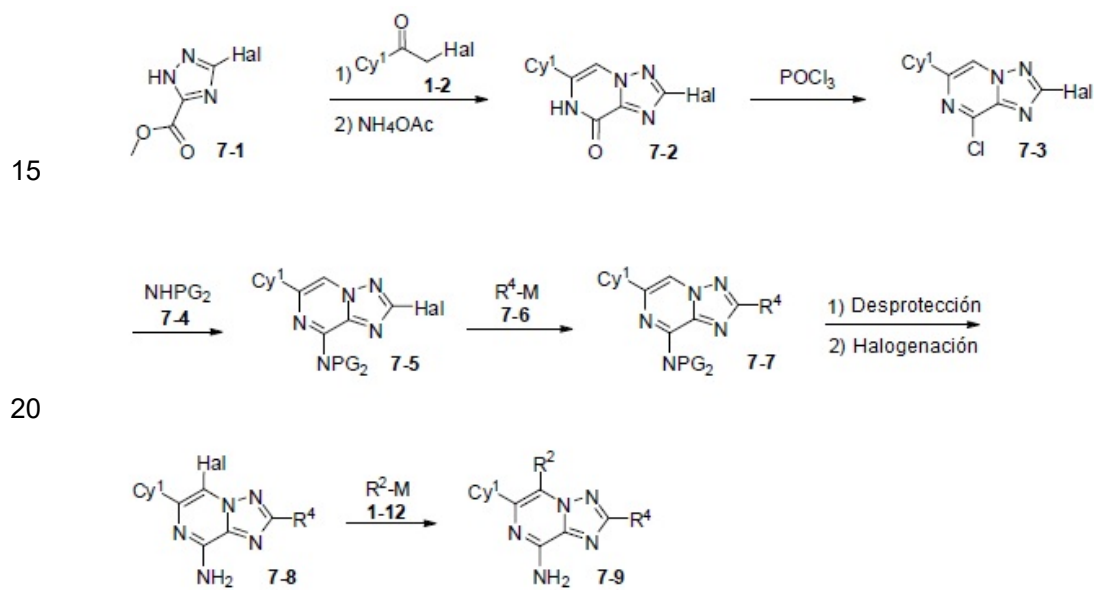
Esquema 6.



Los compuestos de fórmula **7-9** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 7. La alquilación de material de partida comercialmente disponible **7-1** (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I) con aducto de carbonilo **1-2**, seguido de una reacción de condensación a temperatura elevada, con un reactivo apropiado, tal como acetato de amonio, genera el compuesto bicíclico **7-2**. Luego, se puede hacer reaccionar el compuesto **7-2** con reactivos, tal como cloruro de fosforilo (POCl₃), para producir el intermedio **7-3**. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) del intermedio **7-3** con aducto de amina **7-4** (PG es un grupo protector adecuado, tal como 4-metoxibencilo) proporciona el intermedio **7-5**. Luego, el compuesto **7-5** se puede acoplar de forma cruzada con un aducto de fórmula **7-6**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es B(OR)₂, Sn(alquilo)₃ o Zn-Hal], en condiciones de

acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), para producir el compuesto **7-7**. Se remueven los grupos protectores en **7-7** y el intermedio resultante se somete a una reacción de halogenación con un reactivo adecuado, tal como N-bromosuccinimida (NBS), para proporcionar el aducto **7-8**. Luego, el producto final **7-9** se puede sintetizar mediante el acoplamiento de **7-8** con un aducto de fórmula **1-12**, mediante procedimientos similares a los descritos para la preparación del compuesto **7-7** a partir de **7-5**.

Esquema 7

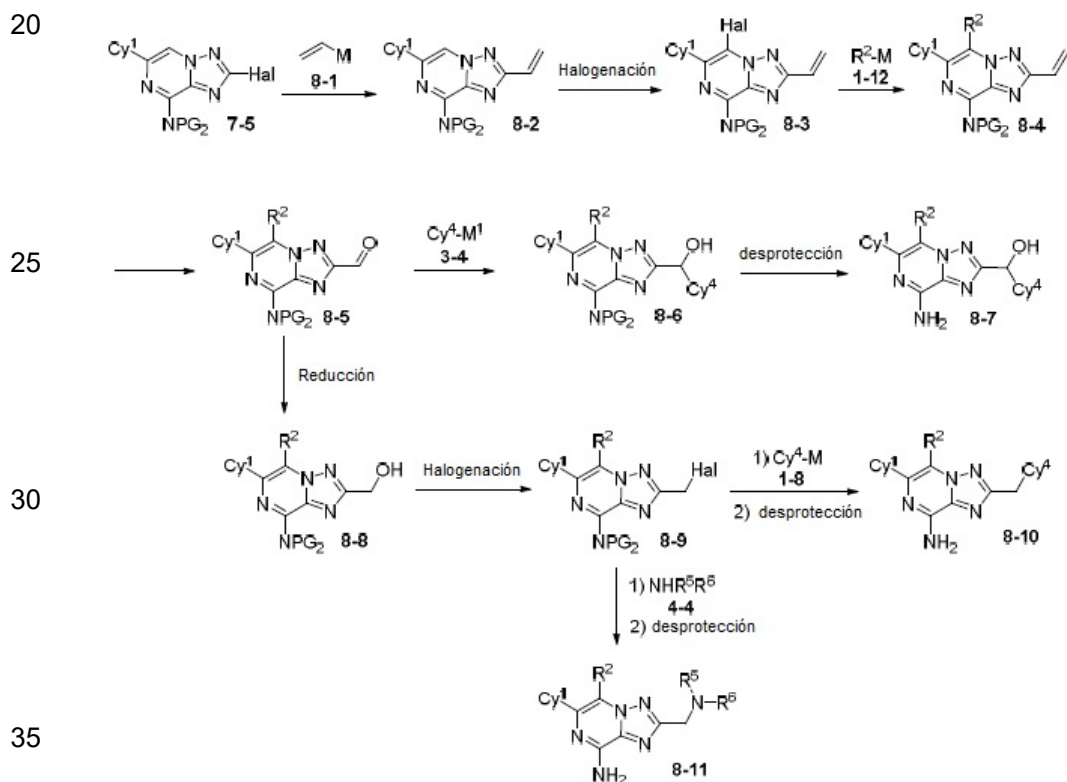


Los compuestos de fórmula **8-7**, **8-10** y **8-11** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 8. El compuesto **7-5** (se puede preparar tal como se describe en el Esquema 7), en primer lugar, se puede acoplar de forma cruzada con el reactivo de fórmula **8-1**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es $\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Sn}(\text{alquilo})_3$ o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), para producir el compuesto **8-2**. Luego, una reacción de halogenación de **8-2** se puede llevar a cabo mediante el uso de un reactivo adecuado, tal como 1-bromopirrolidina-2,5-

diona, para proporcionar el intermedio **8-3**. Luego, se puede realizar otra reacción de acoplamiento cruzado entre **8-3** y el reactivo **1-12** mediante condiciones similares a las descritas para la transformación de **7-5** en **8-2** para producir el compuesto **8-4**. El grupo vinilo en **8-4** se escinde en condiciones adecuadas, tal como mediante el uso de óxido de osmio (VIII) y periodato de sodio, y el aldehído resultante **8-5** se hace reaccionar con **3-4** en una reacción de adición de 1,2 (M^1 es un grupo de metal, tal como $MgCl$ o Li) para generar el alcohol **8-6**. Luego, el grupo protector (PG) en **8-6** se puede remover para producir el producto deseado **8-7**.

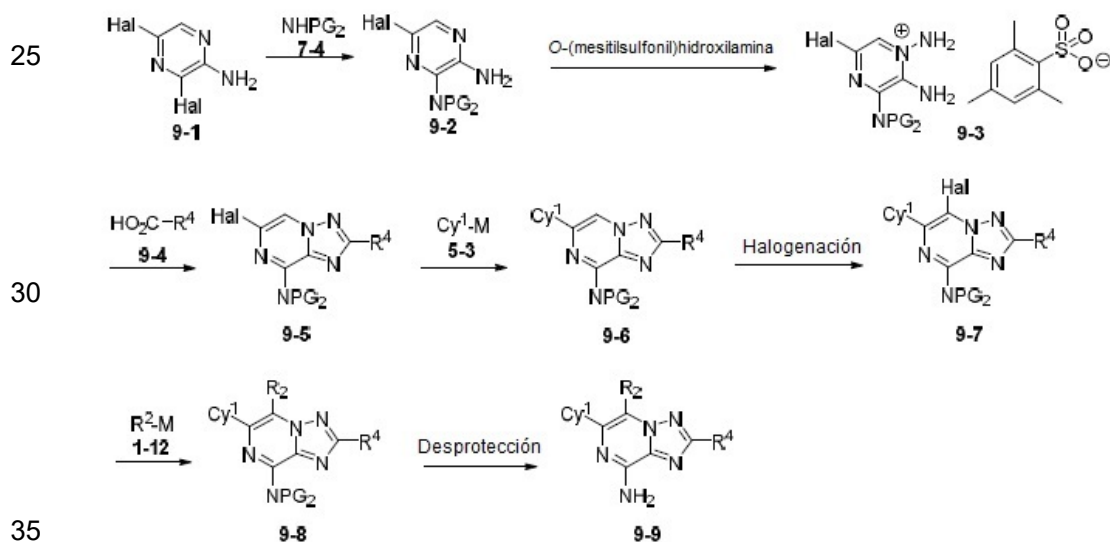
Por otro lado, el aldehído **8-5** se puede someter a una reacción de reducción que usa reactivos adecuados, tal como $NaBH_4$, para proporcionar el alcohol **8-8**. Una reacción de halogenación de **8-8** luego proporciona el intermedio **8-9** con reactivos tales como PBr_3 . Una reacción de acoplamiento cruzado entre **8-9** y **1-8** (en condiciones descritas para la síntesis de **8-2** a partir de **7-5**), seguida de la remoción de grupos protectores (PG), producirá el producto **8-10**. De manera alternativa, se puede hacer reaccionar **8-9** con amina **4-4** en una reacción de sustitución nucleofílica (S_N2), seguida de la remoción de grupos protectores (PG), para proporcionar el producto **8-11**. La secuencia de reacción descrita en este esquema se puede reorganizar y ajustar en consecuencia para que se adapte a la necesidad de cada síntesis análoga.

Esquema 8



Los compuestos de fórmula **9-9** se pueden preparar mediante la vía sintética descrita en el Esquema 9. El material de partida disponible comercialmente **9-1** (Hal es un haluro, tal como F, Cl, Br o I) se puede someter a sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) con amina **7-4** (PG es un grupo protector adecuado, tal como 4-metoxibencilo) para proporcionar el compuesto **9-2**. El intermedio **9-2** se puede hacer reaccionar con un reactivo adecuado, tal como *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1975**, 12, 107), para formar sal de pirazinio **9-3**. Luego, el intermedio **9-3** se puede someter a una reacción de condensación con un intermedio de fórmula **9-4** para formar el compuesto **9-5**. Luego, el compuesto **9-6** se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre el intermedio **9-5** y un intermedio de fórmula **5-3**, en el que M es un ácido borónico, éster borónico o un metal sustituido adecuadamente [por ejemplo, M es $B(OR)_2$, $Sn(\text{alquilo})_3$ o $Zn-Hal$], en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada), en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o en condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio). El compuesto **9-6** se puede someter a halogenación con un reactivo adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), para formar el compuesto **9-7**. El compuesto **9-8** se puede sintetizar mediante el acoplamiento de **9-7** con un intermedio de fórmula **1-12**, mediante procedimientos similares a los descritos para la preparación del compuesto **9-6** a partir de **9-5**. El producto final **9-9** se puede formar luego de la remoción del grupo protector en el intermedio **9-8**. Determinadas etapas sintéticas descritas en la presente se pueden reorganizar, y/u omitir, para preparar análogos diferentes.

Esquema 9.



Métodos de uso

Los compuestos de la presente descripción pueden modular la actividad de los receptores de adenosina, tales como los receptores de los subtipos A2A y A2B. Por consiguiente, los compuestos, sales o estereoisómeros descritos en la presente pueden utilizarse en métodos para inhibir receptores de adenosina (por ejemplo, receptores A2A y/o A2B) mediante el contacto del receptor con cualquiera de los compuestos, sales o composiciones descritos en la presente. En algunas modalidades, los compuestos o sales pueden utilizarse en métodos para inhibir la actividad de un receptor de adenosina en un individuo/paciente que necesita la inhibición mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o sal descritos en la presente. En algunas modalidades, modular es inhibir. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto es *ex vivo* o *in vitro*.

Los compuestos o sales descritos en la presente pueden ser selectivos. Por «selectivo» se entiende que el compuesto se une a un receptor de adenosina, o lo inhibe, con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos un receptor, cinasa, etc. distinto. Los compuestos de la presente descripción también pueden ser antagonistas (es decir, inhibidores) dobles de los receptores de adenosina, por ejemplo, receptores de adenosina A2A y A2B.

Otro aspecto de la presente descripción hace referencia a métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con el receptor de adenosina en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo que necesite dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente descripción o una composición farmacéutica de estos. Una enfermedad o trastorno asociado con el receptor de adenosina puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se vincule de forma directa o indirecta con la expresión o actividad del receptor de adenosina, incluso la sobreexpresión y/o niveles de actividad anómalos.

Los compuestos de la presente descripción son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de los receptores de adenosina, que incluyen, por ejemplo, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunomoduladores, enfermedades del sistema nervioso central y diabetes.

En función de los roles persuasivos de la adenosina, por ejemplo, receptores A2A, A2B, en múltiples mecanismos inmunosupresores, el desarrollo de inhibidores puede estimular el sistema inmunitario para suprimir la evolución de tumores. Los inhibidores de los receptores de adenosina pueden utilizarse, solos o junto con otras terapias, para el tratamiento de cáncer, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico

(NSCLC), metástasis pulmonar), melanoma (por ejemplo, melanoma metastásico), cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de la piel, cáncer de tiroides, cáncer hepático, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma de células renales (Antonioli, L. et ál., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Ver también, <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>; Cekic C. et ál., *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R. et ál., *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181 (el estudio muestra que el bloqueo de tanto A2A como CD73 potencia la actividad antitumoral de la terapia anti-CTLA-4 mAb en un modelo de melanoma murino B16F10); Iannone, R. et ál., *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 y Beavis PA., et ál., *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2013, 110:14711-14716 (el estudio muestra que el bloqueo de A2A y CD73 disminuyó la metástasis en el modelo de tumor de mama 4T1 tiene una expresión elevada de CD73).

En algunas modalidades, el cáncer de próstata es carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC). En algunas modalidades, el cáncer colorrectal es carcinoma colorrectal (CRC).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata, cáncer hepático, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer gástrico o sarcoma. En algunas modalidades, el sarcoma es un tumor de Askin, sarcoma botrioide, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, cistosarcoma filoides, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor desmoide, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, sarcoma epitelioides, condrosarcoma esquelético, osteosarcoma esquelético, fibrosarcoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, infangiosarcoma, linfomasarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial o sarcoma pleomórfico indiferenciado.

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

Las MDSC (células supresoras derivadas de mieloides) son un grupo heterogéneo de células inmunitarias del linaje mielóide (una familia de células que surgen de las células

madre de la médula ósea). Las MDSC se expanden fuertemente en situaciones patológicas tales como infecciones crónicas y cáncer, como resultado de una hematopoyesis alterada. Las MDSC se distinguen de otros tipos de células mieloides en que poseen actividades inmunosupresoras fuertes en vez de propiedades inmunoestimuladoras. De forma similar a las células mieloides, las MDSC interactúan con otros tipos de células inmunitarias, que incluyen linfocitos T, células dendríticas, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales para la regulación de sus funciones. En algunas modalidades, los compuestos, etc. descritos en la presente se pueden utilizar en métodos relacionados con tejido canceroso (por ejemplo, tumores) con una infiltración elevada de MDSC, incluso tumores sólidos con un nivel basal elevado de macrófagos y/o infiltración de MDSC.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse en el tratamiento de la inflamación pulmonar, que incluye fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y lesión relacionada con la deficiencia de adenosina desaminasa (Baraldi, et ál., *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238–263).

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse como tratamiento para enfermedades inflamatorias tales como reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones alérgicas dependientes del receptor de adenosina A2B) y otras reacciones inmunitarias dependientes del receptor de adenosina. Otras enfermedades inflamatorias que pueden tratarse mediante los compuestos de la descripción incluyen trastornos respiratorios, sepsis, lesión por perfusión y trombosis.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse como un tratamiento para enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad arterial coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca), enfermedad cerebrovascular (apoplejía, ataque isquémico transitorio), arteriopatía periférica, y aneurisma y aterosclerosis aórtica. La aterosclerosis es un factor etiológico subyacente en muchos tipos de enfermedades cardiovasculares. La aterosclerosis comienza en la adolescencia con vetas de grasa, que evolucionan a placas en la edad adulta y finalmente eventos trombóticos que provocan la oclusión de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una morbilidad y mortalidad clínicamente significativas. Los antagonistas del receptor de adenosina A2B y el receptor de adenosina A2A pueden ser favorables para la prevención de la formación de placa aterosclerótica (Eisenstein, A. et ál., *J. Cell Physiol.*, 2015, 230(12), 2891-2897).

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse como un tratamiento para trastornos de la actividad motora; deficiencia provocada por la degeneración del sistema dopaminérgico estriatonigral; y enfermedad de Parkinson; algunos de los síntomas que motivan la depresión (Collins, L. E. et ál. *Pharmacol. Biochem. Behav.*,

2012, 100, 498–505.).

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse como un tratamiento para la diabetes y trastornos relacionados, tales como resistencia a la insulina. La diabetes afecta la producción de adenosina y la expresión de los receptores de adenosina A_{2B} (A_{2B}R) que estimulan la producción de IL-6 y CRP, resistencia a la insulina y la asociación entre los polimorfismos de nucleótido simple del gen A_{2B}R (ADORA2B SNPs) y marcadores inflamatorios. La mayor señalización de A_{2B}R en la diabetes puede aumentar parcialmente la resistencia a la insulina al elevar los mediadores proinflamatorios. Los bloqueadores selectivos de A_{2B}R pueden ser útiles en el tratamiento de la resistencia a la insulina (Figler, R. A. et ál. *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).

Se cree que los compuestos proporcionados en la presente, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I), o cualquiera de las modalidades de estos, pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, propiedades de farmacocinéticas y metabólicas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de propiedades biofarmacéuticas adecuadas se encuentra dentro de las capacidades del experto en la técnica, por ejemplo, la determinación de citotoxicidad en células o la inhibición de determinados objetivos o canales para determinar una posible toxicidad.

Los términos «individuo» o «paciente», utilizados de manera intercambiable, hacen referencia a cualquier animal, incluso mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que está siendo tratada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

Tal como se usa en la presente, el término «tratar» o «tratamiento» hace referencia a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como reducir la gravedad de la enfermedad.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en la

presente, por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, una afección o un trastorno en un individuo que pueda tener predisposición a la enfermedad, la afección o el trastorno, pero todavía no padezca ni presente la patología o sintomatología de la enfermedad.

5

Terapias de combinación

I. Terapias de punto de control inmunológico

En algunas modalidades, los inhibidores dobles de A2A y A2B proporcionados en la presente pueden utilizarse junto con uno o más inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario para el tratamiento del cáncer, tal como se describe en la presente. En una modalidad, la combinación con uno o más inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario, tal como se describe en la presente, puede utilizarse para el tratamiento de melanoma. Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de punto de control inmunológico. Los ejemplos de inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control del sistema inmunitario, tales como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocido 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 del punto de control del sistema inmunitario es una molécula estimuladora del punto de control que se selecciona de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula del punto de control del sistema inmunitario es una molécula inhibidora del punto de control que se selecciona 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 invención proporcionados en la presente pueden utilizarse junto con uno o más agentes seleccionados 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 dobles de A2A y A2B proporcionados en la presente pueden utilizarse junto con uno o más agonistas de moléculas de punto de control del sistema inmunitario, por ejemplo, OX40, CD27, OX40, GITR y CD137 (también conocido como 4-1BB).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es el anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1 o anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunológico es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En

35

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. Otros agentes contra el cáncer incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario 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 control del sistema inmunitario 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 INCB086550.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunológico es un agonista de OX40, por ejemplo, un anticuerpo agonista de OX40 o una 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 de OX40L es MEDI6383.

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

5 Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios de los anticuerpos biespecíficos se dirige al receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3, antígenos específicos de tumores (por ejemplo, CD70) o TGF β .

10 En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse junto con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas modalidades, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196.

15 Como se indica en todo el documento, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales pueden combinarse con el compuesto de la presente en una forma de dosificación única o continua, o pueden administrarse de forma simultánea o secuencial como formas de dosificación separadas.

II. Terapias contra el cáncer

20 El desarrollo y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, resulta útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores que presentan diferentes preferencias en las dianas cuyas actividades modulan, para el tratamiento de esas afecciones. El direccionamiento de más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que se produzca una resistencia al fármaco en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

25 Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con uno o más inhibidores de enzimas/proteínas/receptores o una o más terapias para el tratamiento de enfermedades, tales como cánceres. Los ejemplos de enfermedades e indicaciones que pueden tratarse con las terapias de combinación incluyen los descritos en la presente.

30 Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunooncológicos, inhibidores de enzimas metabólicas, inhibidores del receptor de quimiocina e inhibidores de fosfatasa, así como terapias dirigidas tales como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF y FAK cinasa. El o los agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente de

manera simultánea o secuencial.

Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos descritos en la presente: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, 5 HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFR α , PDGFR β , CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. Los ejemplos no taxativos de inhibidores que pueden 10 combinarse con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de cánceres y otras enfermedades y trastornos descritos en la presente incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat, NLG919 o BMS-986205), un inhibidor de LSD1 15 (por ejemplo, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 y INCB50465), un inhibidor de Pim, un inhibidor de CSF1R, un receptor de tirosina cinasa TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), tal como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de receptor de interleucina, bromo y miembros de la familia de inhibidores extra terminal (por 20 ejemplo, inhibidores del bromodominio o inhibidores de BET, tales como INCB54329 e INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de estos.

Los ejemplos de anticuerpos para usar en terapias de combinación incluyen, de modo no taxativo, Trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), Ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, por ejemplo, anti-VEGF), Panitumumab 25 (por ejemplo, anti-EGFR), Cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

Se pueden utilizar uno o más de los siguientes agentes en combinación con los compuestos de la presente descripción y se presentan en forma de una lista no taxativa: un agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, 30 camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilones, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), anticuerpos contra EGFR, intrón, ara-C, adriamicina, citoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, 35 lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATINTM (oxaliplatino),

pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitramicina, desoxicoformicina, 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, medroxiprogesteronacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbena, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™, (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™, (arsenic trioxide), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225 (cetuximab), campath (alemtuzumab), clofarabina, cladribina, afidicolina, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101,731.

Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse además en combinación con otros métodos para el tratamiento de cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, terapia de radiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen el tratamiento con citocina (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia de CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia adoptiva de linfocitos T, agonistas del receptor Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, que incluyen talidomida o el inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos pueden administrarse junto con uno o más fármacos anticancerosos, como un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfan intravenoso, busulfan oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib,

lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, estreptozocina, tamoxifén, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib y zoledronato.

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

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen mesilato de imatinib (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, y sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl adecuados incluyen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, de los géneros y especies que se describen en la patente estadounidense n.º 5 521 184, WO 04/005281 y n.º de serie estadounidense n.º 60/578 491.

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

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

Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 y GSK2256098, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

En algunas modalidades, es posible utilizar los compuestos de la descripción junto con uno o más inhibidores de cinasa adicionales que incluyen imatinib, en particular para el tratamiento de pacientes con resistencia a imatinib u otros inhibidores de cinasa.

En algunas modalidades, es posible usar los compuestos de la descripción junto con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin una exacerbación de sus efectos tóxicos. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse junto con un agente quimioterapéutico proporcionado en la presente. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple pueden incluir, de modo no taxativo, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y cinasa FAK. En algunas modalidades, el agente es un agente alquilante, un inhibidor de proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (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 lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM). Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de PI3K de la presente descripción con un agente adicional.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse junto con un inhibidor de JAK o PI3Kδ.

Los agentes pueden combinarse con el compuesto de la presente en una forma de dosificación única o continua, o pueden administrarse de forma simultánea o secuencial como formas de dosificación separadas.

Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con uno o más inhibidores distintos o una o más terapias para el tratamiento de infecciones. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas o infecciones parasíticas.

En algunas modalidades, se administra a un paciente un corticoesteroide tal como dexametasona junto con los compuestos de la descripción, donde la dexametasona se administra de forma intermitente y no de forma continua.

Los compuestos de la Fórmulas (I) o cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente, un compuesto indicado en cualquiera de las reivindicaciones y descrito en la presente, o sales de estos, pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidrato), células y células transfectadas con genes que codifiquen citocinas inmunoestimulantes. Los ejemplos no taxativos de vacunas contra tumores que pueden utilizarse 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 citosina GM-CSF.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, un compuesto indicado en cualquiera de las reivindicaciones y descrito en la presente, o sales de estos, pueden utilizarse junto con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas contra tumores incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos, tales como los virus del papiloma humano (VPH), los virus de la hepatitis (VHB y VHC) y el virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con antígenos específicos del tumor, tales como las proteínas de choque térmico aisladas del tejido tumoral en sí mismo. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, un compuesto enumerado en cualquiera de las reivindicaciones y descrito en la presente, o sales de estos, pueden combinarse con inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con péptidos macrocíclicos biespecíficos que seleccionan células efectoras que expresan el receptor alfa de Fe o gamma de Fe para células tumorales. Los compuestos de la presente descripción también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmunitaria del hospedador.

En algunos ejemplos adicionales, las combinaciones de los compuestos de la descripción con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de células madre. Los compuestos de la presente descripción pueden utilizarse junto con un trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

Los compuestos de la Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, un compuesto indicado en cualquiera de las reivindicaciones y descrito en la presente, o sales de estos, pueden utilizarse junto con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los cuales este abordaje terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los cuales no hay en la actualidad una vacuna eficaz, o patógenos para los que las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Estos incluyen, de modo no taxativo, VIH, Hepatitis (A, B y C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

Los virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos de la

presente descripción incluyen, de modo no taxativo, papilomavirus humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo grave, virus del ébola, virus del sarampión, herpesvirus (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr),
 5 flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus de coxsackie, cornovirus, virus sincitial respiratorio, virus de paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de rubeola, parvovirus, virus vacuna, virus HTLV, virus del dengue, virus de papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus de JC y virus de la encefalitis arboviral.

Las bacterias patogénicas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante
 10 métodos de la descripción incluyen, de modo no taxativo, clamidia, bacteria de rickettsia, micobacterias, estafilococos, estreptococos, pneumonococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétano, botulismo, ántrax, plaga, leptospirosis y bacteria de la enfermedad de Lyme.

Los hongos patogénicos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante
 15 métodos de la descripción incluyen, de modo no taxativo, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum. Los parásitos patogénicos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos de la
 20 descripción incluyen, de modo no taxativo, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

Los expertos en la técnica conocen los métodos para la administración segura y
 25 eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en *Physicians' Desk Reference* (PDR, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya descripción se incorpora a la presente mediante referencia como si se estableciera en su totalidad.

30

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se utilizan como productos farmacéuticos, los compuestos de la descripción pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden prepararse de una forma conocida en la técnica farmacéutica y pueden
 35 administrarse a través de diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (que incluye transdérmica,

epidérmica, oftálmica y a membranas de la mucosa, incluso administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo o puede ser, por ejemplo, a través de una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

La presente descripción incluye también composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más portadores (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al confeccionar las composiciones de la descripción, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incluye dentro de este portador, por ejemplo, en forma de cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, obleas, elixires, 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 blandas y duras de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula menor que 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Los compuestos de la descripción pueden molerse mediante el uso de procedimientos de molienda conocidos, tal como la molienda húmeda, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Pueden prepararse preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la descripción mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo,

véase la solicitud internacional n.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Adicionalmente, las formulaciones pueden incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la descripción pueden formularse de forma tal que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo luego de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosificación contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 1000 mg (1 g), más comúnmente entre alrededor de 100 y alrededor de 500 mg del ingrediente activo. La expresión «formas de dosificación unitaria» hace referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción contienen de alrededor de 5 a alrededor de 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica comprenderá que esto abarca composiciones que contienen entre alrededor de 5 y alrededor de 10, entre alrededor de 10 y alrededor de 15, entre alrededor de 15 y alrededor de 20, entre alrededor de 20 y alrededor de 25, entre alrededor de 25 y alrededor de 30, entre alrededor de 30 y alrededor de 35, entre alrededor de 35 y alrededor de 40, entre alrededor de 40 y alrededor de 45, o entre alrededor de 45 y alrededor de 50 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción contienen de alrededor de 50 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica comprenderá que esto abarca las composiciones que contienen de alrededor de 50 a alrededor de 100, de alrededor de 100 a alrededor de 150, de alrededor de 150 a alrededor de 200, de alrededor de 200 a alrededor de 250, de alrededor de 250 a alrededor de 300, de alrededor de 350 a alrededor de 400, o de alrededor de 450 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción contienen de alrededor de 500 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica

comprenderá que esto abarca composiciones que contienen entre alrededor de 500 y alrededor de 550, entre alrededor de 550 y alrededor de 600, entre alrededor de 600 y alrededor de 650, entre alrededor de 650 y alrededor de 700, entre alrededor de 700 y alrededor de 750, entre alrededor de 750 y alrededor de 800, entre alrededor de 800 y
5 alrededor de 850, entre alrededor de 850 y alrededor de 900, entre alrededor de 900 y alrededor de 950 o entre alrededor de 950 y alrededor de 1000 mg del ingrediente activo.

Pueden utilizarse dosis similares para los compuestos descritos en la presente en los métodos y usos de la descripción.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente
10 se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Debe entenderse, sin embargo, que la cantidad del compuesto que efectivamente se administre en general será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del
15 paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de formulación sólida previa que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente descripción. Al hacer referencia a estas composiciones de formulación previa como
20 homogéneas, el ingrediente activo generalmente se dispersa de manera uniforme por toda la composición, de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a alrededor de
25 1000 mg del ingrediente activo de la presente descripción.

Los comprimidos o las píldoras de la presente divulgación pueden estar recubiertos o estar compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que logra la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último
30 en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto en el duodeno o que se retrase su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para dichos recubrimientos o capas entéricas, y dichos materiales incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos
35 materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos y las

composiciones de la presente descripción para la administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas 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 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 estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una mascarilla o un respirador artificial de presión positiva intermitente. Las composiciones en forma de soluciones, suspensiones o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal mediante dispositivos que administran la formulación de 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 de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones de portadores de cremas se pueden basar en agua junto con glicerol y uno o más componentes diferentes, por ejemplo, glicerínmonoestearato, PEG-glicerínmonoestearato y alcohol cetoestearílico. Los geles se pueden formular mediante el uso de alcohol isopropílico y agua, adecuadamente junto con otros componentes, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos alrededor de 0,1, al menos alrededor de 0,25, al menos alrededor de 0,5, al menos alrededor de 1, al menos alrededor de 2 o al menos alrededor de 5 % en peso del compuesto de la descripción. Las formulaciones tópicas pueden envasarse de forma adecuada en tubos, por ejemplo, de 100 g que opcionalmente están asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada al paciente variará en función de qué se administra, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la afección que se

trata, así como del criterio del médico responsable en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden empaquetarse para su uso tal como están o liofilizarse, donde la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto en general será entre 3 y 11, más preferentemente, entre 5 y 9 y aun más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizadores que anteceden dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente descripción puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular para el cual se diseñó el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, así como el juicio del médico. La proporción o concentración de un compuesto de la descripción en una composición farmacéutica puede variar en función de una cantidad de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la descripción pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene entre alrededor de 0,1 y alrededor de 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos se encuentran entre alrededor de 1 µg/kg y alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de curvas de respuesta a las dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

Las composiciones de la descripción pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales, tales como agentes quimioterapéuticos, esteroides, compuestos antiinflamatorios o inmunodepresores, cuyos ejemplos se enumeran en la presente.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente descripción hace referencia a compuestos de la descripción marcados (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imagenología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*,

para localizar y cuantificar los receptores A2A y/o A2B en muestras de tejidos, incluidos tejidos humanos, y para identificar los antagonistas de A2A y/o A2B mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. La sustitución de uno o más átomos de los compuestos de la presente descripción también puede ser útil para generar ADME diferenciado (adsorción, distribución, metabolismo y excreción). Por consiguiente, la

5 presente descripción incluye ensayos del receptor de adenosina (por ejemplo, A2A y/o A2B) que contienen estos compuestos marcados o sustituidos.

La presente descripción también incluye compuestos de la descripción marcados de forma isotópica. Un compuesto «marcado de forma isotópica» o «radiomarcado» es un

10 compuesto de la descripción en el que uno o más átomos se rempazan o sustituyen con un átomo con una masa atómica o un número de masa diferente al número de masa o la masa atómica que se encuentran habitualmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, ^2H (también indicado como D por deuterio), ^3H

15 (también indicado como T por 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 de un compuesto de la presente descripción pueden reemplazarse con átomos de deuterio (por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} de la Fórmula (I) pueden sustituirse opcionalmente con átomos de deuterio, tal como la sustitución de $-\text{CH}_3$ por $-\text{CD}_3$). En algunas modalidades, los grupos alquilo de cualquiera de las Fórmulas descritas, por ejemplo, la Fórmula (I), pueden ser perdeuterados.

20

Uno o más átomos constitutivos de los compuestos mencionados en la presente se pueden reemplazar o sustituir 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,

25 uno o más átomos de hidrógeno de un compuesto mencionado en la presente se pueden reemplazar o sustituir con deuterio (por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} se puede reemplazar con átomos de deuterio, tal como la sustitución de $-\text{CD}_3$ por $-\text{CH}_3$). En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 o 1-6 átomos de deuterio. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno de un compuesto se

30 pueden reemplazar o sustituir con átomos de deuterio.

En algunas modalidades, cada uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de cualquier sustituyente «alquilo», «alquenilo», «alquinilo», «arilo», «fenilo», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo» o «heteroarilo» o grupos de enlace «-alquilo C_{1-6} -», «alquileno», «alquenileno» y «alquinileno», como se describe en la presente, se reemplaza opcionalmente con un átomo de deuterio.

35

Se conocen en la técnica métodos sintéticos para incluir isótopos en los compuestos orgánicos (*Deuterium Labeling in Organic Chemistry* de Alan F. Thomas (Nueva York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; *The Renaissance of H/D Exchange* de Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765; *The Organic Chemistry of Isotopic Labelling* by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). En diversos estudios se pueden utilizar compuestos con etiquetas isotópicas, como espectroscopía por NMR, ensayos y/o experimentos de metabolismo.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede brindar determinados beneficios terapéuticos que surgen de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. (Remitirse, por ejemplo, a Kerekes et ál. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et ál. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). En particular, la sustitución en uno o más puntos del metabolismo puede brindar uno o más beneficios terapéuticos.

El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de receptores de adenosina *in vitro* y los ensayos de competencia, pueden ser útiles los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S . Para las aplicaciones de radioimagenología, pueden ser útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Se debe comprender que un «compuesto marcado» o «radiomarcado» es un compuesto que incorpora al menos un radionúclido. En algunas modalidades, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

La presente descripción también puede incluir métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la descripción. En la técnica se conocen métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos y un experto en la técnica observará fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la descripción.

Un compuesto marcado de la descripción se puede usar en ensayos de detección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, se puede evaluar la capacidad de un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado para unirse a un receptor de adenosina mediante el control de la variación de su concentración cuando se pone en contacto con el receptor de adenosina a través del seguimiento del marcado. Por ejemplo, se puede evaluar la capacidad de un compuesto de prueba (marcado) puede reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a un receptor de adenosina (es decir, compuesto estándar). Por lo tanto, la capacidad de un compuesto de prueba de competir con el compuesto estándar por la unión al receptor de adenosina se correlaciona directamente con su afinidad de unión. En cambio, en algunos

otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de ensayo no están marcados. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba y, de esa manera, se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente descripción incluye también kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con el receptor de adenosina (tales como, por ejemplo, cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad cardiovascular o una enfermedad neurodegenerativa), los que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción. De así desearse, dichos kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de los kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como comprenderán fácilmente los expertos en la técnica. El kit también puede incluir instrucciones, en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se deben administrar, directrices para la administración y/o directrices para la mezcla de los componentes.

La invención se describirá en mayor detalle a través de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de forma alguna. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que es posible cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha hallado que los compuestos de los Ejemplos inhiben la actividad de un receptor de adenosina (por ejemplo, A2A y/o A2B) de acuerdo con al menos un ensayo descrito en la presente.

EJEMPLOS

Las purificaciones mediante LC-MS preparativa de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas Waters. La configuración de equipamiento básica, protocolos y software de control para el funcionamiento de estos sistemas se ha descrito en detalle en la bibliografía (ver, por ejemplo, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); y «Preparative LC-MS Purification: Improved

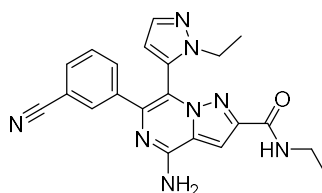
Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Usualmente, los compuestos separados se sometieron a espectrometría de masas y cromatografía líquida (LCMS) analíticas para analizar su pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 2,1 x 50 mm, Amortiguadores: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente 2 % a 80 % de B en 3 minutos con velocidad de flujo de 2,0 mL/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con detector de MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones usuales de columna de la cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) preparativa son las siguientes:

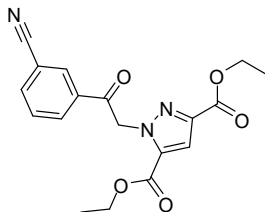
Purificaciones a pH = 2: columna Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 30 x 100 mm o Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30 x 100 mm, elución con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 60 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto mediante el uso del protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía (ver, por ejemplo, «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

Purificaciones a pH = 10: columna Waters XBridge™ C₁₈ 5 μm, 30 x 100 mm, elución con fase móvil A: NH₄OH al 0,1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 60 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto mediante el uso del protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía (ver, por ejemplo, «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)).

Ejemplo 1. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-N-etil-7-(1-etil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida



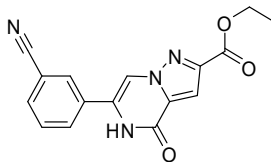
Etapas 1: 1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo



5

Se agregó carbonato de potasio (9,24 g, 66,9 mmol) a una solución de 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (12,9 g, 60,8 mmol), 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (13,62 g, 60,8 mmol) en acetona (253 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (rt o RT) durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua y diclorometano (DCM). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (21,6 g, 100 %). LC-MS calculada para C₁₈H₁₈N₃O₅ (M+H)⁺: m/z = 356,1; observada 356,1.

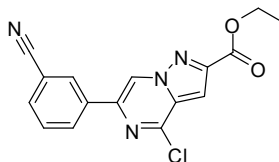
15 *Etapla 2: 6-(3-Cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo*



20 Se disolvió 1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (21,6 g, 60,8 mmol) en ácido acético (260 mL) y se agregó acetato de amonio (46,9 g, 608 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 36 horas. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua, se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto. LC-MS calculada para C₁₆H₁₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 309,1; observada 309,1.

25

Etapla 3: 4-Cloro-6-(3-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo



30

Se calentó una mezcla de 6-(3-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (15,8 g, 51,2 mmol) y POCl₃ (96 mL, 1025 mmol) a 110 °C durante 4 horas. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, se agregó la mezcla lentamente a un matraz que contenía hielo y bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (15,8 g, 94 %). LC-MS calculada para

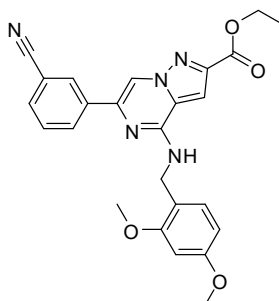
35

$C_{16}H_{12}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 327,1; observada 327,1.

Etapa 4. 6-(3-Cianofenil)-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo

5

10



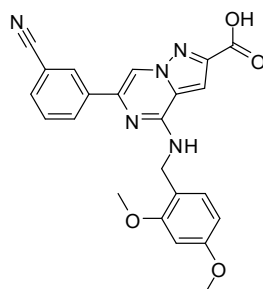
15

Se colocaron 4-cloro-6-(3-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (1,22 g, 3,73 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,749 g, 4,48 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 1,304 mL, 7,47 mmol) y butan-1-ol (13,0 mL) en un vial para microondas. La mezcla se calentó a 180 °C durante 30 minutos en el reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (1,5 g, 88 %). LC-MS calculada para $C_{25}H_{24}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 458,2; observada 458,2.

20

Etapa 5: Ácido 6-(3-cianofenil)-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico

25

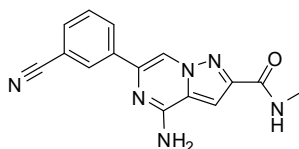


30

Se agitó una mezcla de 6-(3-cianofenil)-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (1,35 g, 2,95 mmol), hidróxido de sodio (5,90 mL, 5,90 mmol) y acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con HCl 1 N (6 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para obtener el producto (1,0 g, 79 %). LC-MS calculada para $C_{23}H_{20}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 430,1; observada 430,1.

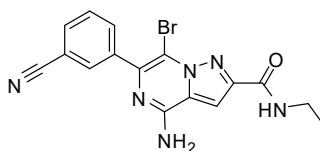
35

Etapa 6. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-N-etilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida



Se agregaron ácido 6-(3-cianofenil)-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico (0,5 g, 1,164 mmol), PyBOP (0,727 g, 1,397 mmol) y dimetilformamida (DMF, 1,0 mL) a un vial, seguidos de etanamina 2,0 M en tetrahidrofurano (THF, 1,164 mL, 2,329 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,017 mL, 5,82 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (rt) durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se trató el material en bruto con ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 mL) y se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Luego de remover el solvente, se lavó el precipitado resultante con agua y acetato de etilo para obtener el producto deseado como sólido blanco (0,32 g, 90 %). LC-MS calculada para C₁₆H₁₅N₆O (M+H)⁺: m/z = 307,1; observada 307,1.

Etapa 7. 4-Amino-7-bromo-6-(3-cianofenil)-*N*-etilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida



Se agregó N-bromosuccinimida (NBS, 421 mg, 2,365 mmol) a una solución de 4-amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida (747 mg, 2,439 mmol) en DCM (5 mL) y DMF (1,250 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se recogió el precipitado y se lavó con acetato de etilo para obtener el producto deseado como sólido blanco (0,75 g, 80 %). LC-MS calculada para C₁₆H₁₄BrN₆O (M+H)⁺: m/z = 385,0, 387,0; observada 385,0, 387,0.

Etapa 8. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etil-7-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida

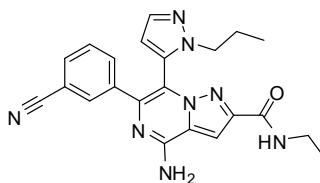
Se agitó una mezcla de 4-amino-7-bromo-6-(3-cianofenil)-*N*-etilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida (14 mg, 0,036 mmol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (9,69 mg, 0,044 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,86 mg, 3,63 μmol) y fosfato tripotásico hidratado (18,41 mg, 0,080 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL)/agua (0,200 mL) a 80 °C durante 1 hora. El residuo se disolvió en metanol y HCl 1 N y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS

calculada para $C_{21}H_{21}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 401,2; observada 401,2. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 6,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5

Ejemplo 2. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etil-7-(1-propil-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxamida

10



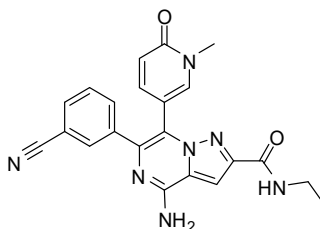
15

El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 1 con 1-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo en lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en la Etapa 8. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{23}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 415,2; observada 415,2.

20

Ejemplo 3. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etil-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxamida

25

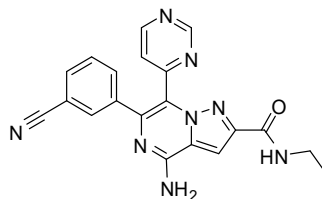


30

El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 1 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona en lugar de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en la Etapa 8. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{20}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 414,2; observada 414,2.

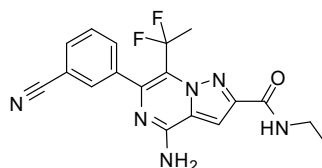
35

Ejemplo 4. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etil-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxamida



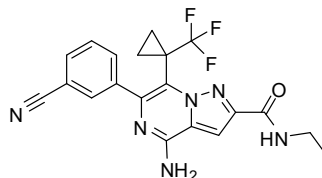
5 Primero, una mezcla de 4-amino-7-bromo-6-(3-cianofenil)-*N*-etilpirazolo[1,5-
a]pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 1, Etapa 7; 10 mg, 0,026 mmol), 4-
(tributilestanil)pirimidina (14,4 mg, 0,039 mmol) y cloruro de cobre(I) (3,1 mg, 0,031 mmol),
cloruro de litio (1,3 mg, 0,031 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (3,0 mg, 2,60 μ mol)
10 en THF (1,0 mL) se purgó con N₂, y luego se calentó y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La
mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para
obtener el producto deseado como sal de TFA (4,2 mg, 42 %). LC-MS calculada para
C₂₀H₁₇N₈O (M+H)⁺: m/z = 385,1; observada 385,1.

15 **Ejemplo 5. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-*N*-etilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-
carboxamida**



20 Se agregó 4-amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etilpirazolo[1,5-*a*]pirazina-2-carboxamida
(Ejemplo 1, Etapa 6; 20,0 mg, 0,065 mmol), 1,1-difluoroetano-1-sulfonato de sodio (59,6 mg,
0,392 mmol), carbonato dietílico (2,0 mL), agua (1,3 mL) e hidroperóxido de terc-butilo
(0,090 mL, 0,653 mmol) a un vial. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 horas.
La mezcla de reacción se purificó mediante prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para
25 obtener el producto deseado como sal de TFA (5,6 mg, 23 %). LC-MS calculada para
C₁₈H₁₇F₂N₆O (M+H)⁺: m/z = 371,1; observada 371,1.

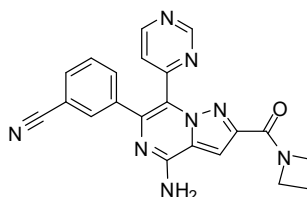
30 **Ejemplo 6. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-*N*-etil-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirazolo[1,5-
a]pirazina-2-carboxamida**



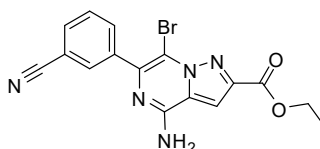
35 El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el
Ejemplo 5 con 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-sulfonato de sodio en lugar de 1,1-

difluoroetano-1-sulfonato de sodio. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{18}F_3N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 415,1; observada 415,1.

5 Ejemplo 7. 3-(4-Amino-2-(azetidina-1-carbonil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

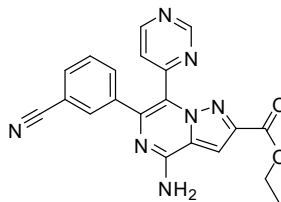


Etapla 1. 4-Amino-7-bromo-6-(3-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo



Se trató una solución de 6-(3-cianofenil)-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1, Etapa 4; 8,35 g, 18,26 mmol) con TFA (20 mL) y se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Luego de remover el solvente, el precipitado resultante se lavó con agua y acetato de etilo. El producto en bruto se disolvió en DCM (73,0 mL) y DMF (18,26 mL), y se agregó NBS (3,15 g, 17,71 mmol) a esta solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener el producto deseado como un sólido blanco (5,6 g, 79 %). LC-MS calculada para $C_{16}H_{13}BrN_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 386,0; observada 386,0.

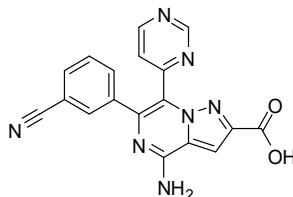
Etapla 2. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo



Primero, una mezcla de 4-amino-7-bromo-6-(3-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (904 mg, 2,341 mmol), 4-(tributylestanil)pirimidina (1,3 g, 3,51 mmol), cloruro de cobre(I) (278 mg, 2,81 mmol), cloruro de litio (119 mg, 2,81 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (270 mg, 0,234 mmol) en THF (15 mL) se purgó con N_2 , y luego se calentó y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de

etilo y agua, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,34 g, 38 %). LC-MS calculada para C₂₀H₁₆N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 386,1; observada 386,2.

5 **Etapla 3. Ácido 4-amino-6-(3-cianofenil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico**

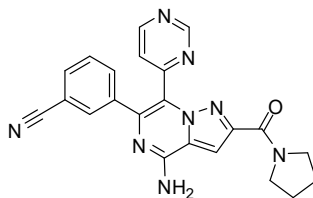


10 Se agitó una mezcla de 4-amino-6-(3-cianofenil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (340 mg, 0,882 mmol), hidróxido de sodio 1,0 M (4,41 mL, 4,41 mmol), acetonitrilo (10 mL) y THF (5,00 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N a pH 4. Luego de remover la mayoría del solvente orgánico, se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto deseado como un sólido blanco (295 mg, 94 %). LC-MS calculada para C₁₈H₁₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 358,1; observada 358,1.

15 **Etapla 4. 3-(4-Amino-2-(azetidina-1-carbonil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo**

20 Se agregaron azetidina (3,02 µl, 0,045 mmol) y DIEA (7,82 µl, 0,045 mmol) a una solución de ácido 4-amino-6-(3-cianofenil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico (8,0 mg, 0,022 mmol) y HATU (8,51 mg, 0,022 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL). Luego de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA (2,5 mg, 28 %). LC-MS calculada para C₂₁H₁₇N₈O (M+H)⁺: m/z = 397,1; observada 397,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,11 (m, 1H), 8,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,79 – 7,73 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H).

30 **Ejemplo 8. 3-(4-Amino-7-(pirimidin-4-il)-2-(pirrolidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo**



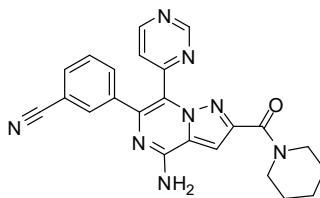
35 Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito

para el Ejemplo 7 con pirrolidina en lugar de azetidina en la Etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{19}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 411,2; observada 411,2.

5

Ejemplo 9. 3-(4-Amino-2-(piperidina-1-carbonil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

10

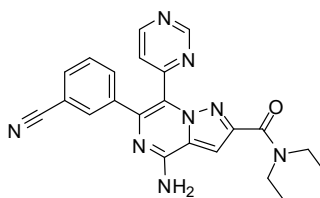


Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 7 con piperidina en lugar de azetidina en la Etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{21}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 425,2; observada 425,3.

15

Ejemplo 10. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-N,N-dietyl-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida

20



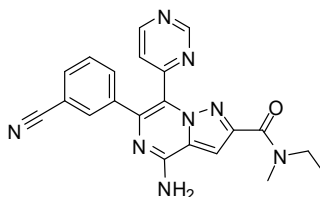
Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 7 con dietilamina en lugar de azetidina en la Etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{21}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 413,2; observada 413,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,58 – 7,38 (m, 3H), 3,50 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

25

30

Ejemplo 11. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-N-etil-N-metil-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida

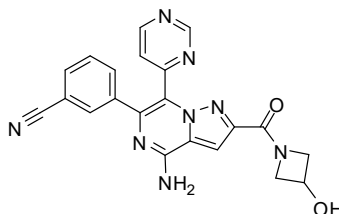
35



5 Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 7 con N-metiletanamina en lugar de azetidina en la Etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₁₉N₈O (M+H)⁺: m/z = 399,2; observada 399,2.

10

Ejemplo 12. 3-(4-Amino-2-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



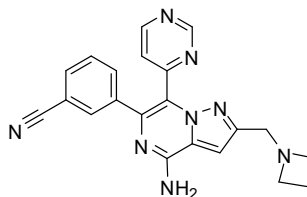
15

Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 7 con azetidina-3-ol en lugar de azetidina en la Etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₁₇N₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 413,1; observada 413,1.

20

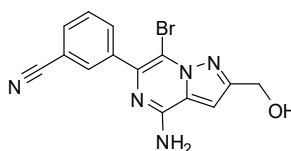
Ejemplo 13. 3-(4-Amino-2-(azetidina-1-ilmetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

25



30

Etapa 1. 3-(4-Amino-7-bromo-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

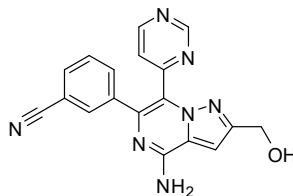


35

Se agregaron DIBAL-H 1,0 M en THF (4,25 mL, 4,25 mmol) a 0 °C a una solución de

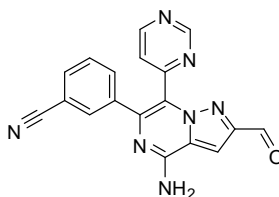
4-amino-7-bromo-6-(3-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 7, Etapa 1; 0,547 g, 1,416 mmol) en CH₂Cl₂ (7,08 mL) y THF (7,08 mL). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con DCM y solución de NaOH 1 N. La capa orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS calculada para C₁₄H₁₁BrN₅O (M+H)⁺: m/z = 344,0; observada 344,0.

Etapa 2. 3-(4-Amino-2-(hidroximetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Primero, una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (487 mg, 1,415 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (575 mg, 1,556 mmol), cloruro de cobre(I) (168 mg, 1,698 mmol), cloruro de litio (72,0 mg, 1,698 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (164 mg, 0,141 mmol) en THF (12 mL) se purgó con N₂, y luego se calentó y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,16 g, 34 % para 2 etapas). LC-MS calculada para C₁₈H₁₄N₇O (M+H)⁺: m/z = 344,1; observada 344,1.

Etapa 3. 3-(4-Amino-2-formil-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

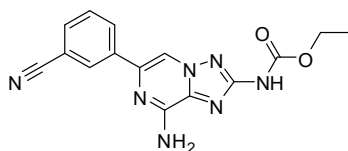


Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-2-(hidroximetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (160 mg, 0,466 mmol), peryodinano Dess-Martin (237 mg, 0,559 mmol) y CH₂Cl₂ (4660 µL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM y solución de NaHCO₃ saturada. Luego de 30 minutos de agitación, la capa orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS calculada para C₁₈H₁₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 342,1; observada 342,1.

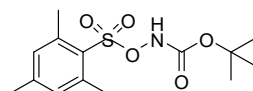
Etapa 4. 3-(4-Amino-2-(azetidina-1-ilmetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (12,4 mg, 0,059 mmol) a una mezcla de 3-(4-amino-2-formil-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,029 mmol) y azetidina (3,35 mg, 0,059 mmol) en DCM (1 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se removió el solvente al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol y HCl 1 N (1 N) y se purificó con prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₁₉N₈ (M+H)⁺: m/z = 383,2; observada 383,2.

Ejemplo 14. (8-Amino-6-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo

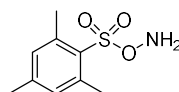


Etapas 1. ((Mesitylsulfonyl)oxy)carbamato de terc-butilo



Se agregó trietilamina (TEA, 6,09 mL, 43,7 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C a una solución de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo (9,10 g, 41,6 mmol) y *N*-hidroxicarbamato de terc-butilo (5,54 g, 41,6 mmol) en terc-butiléter metílico (MTBE, 90 mL). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos adicionales y luego se calentó a temperatura ambiente. Luego, la reacción se diluyó con agua (90 mL) y se ajustó hasta pH 4 con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₄H₂₂NO₅S (M+H)⁺: m/z = 316,1; observada 316,1.

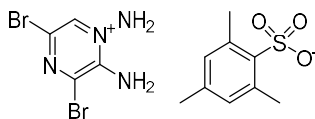
Etapas 2. O-(Mesitylsulfonyl)hidroxilamina



Se agregó lentamente ((mesitylsulfonyl)oxy)carbamato de terc-butilo (12,56 g, 39,8 mmol) a TFA (37,7 mL, 490 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y luego se inactivó con adición secuencial de hielo molido y agua. La suspensión blanca resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 minutos. Sin permitir que se secase la torta de filtro, se recogieron los sólidos mediante filtración al vacío con cuidado, seguida de enjuague posterior con agua hasta que el filtrado llegó a pH 6. El filtrado húmedo se absorbió en DCM y la solución bifásica resultante se

separó. La capa de DCM se secó en MgSO_4 durante 30 minutos y luego se filtró y se enjuagó con DCM para proveer el compuesto como una solución. LC-MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 216,1; observada 216,1.

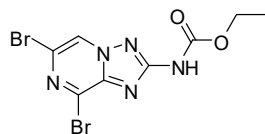
5 **Etapla 3. 2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3,5-dibromopirazin-1-io**



10 Se agregó 3,5-dibromopirazin-2-amina (2,90 g, 11,47 mmol) a una solución de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (2,468 g, 11,47 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. LC-MS calculada para $\text{C}_4\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_4$ (M)⁺: m/z = 266,9; observada 266,9.

Etapla 4. (6,8-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo

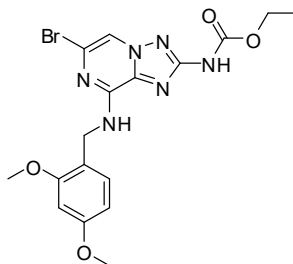
15



20 Se agregó carbonisotiocianatido de O-etilo (52,7 μL , 0,446 mmol) a una suspensión de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3,5-dibromopirazin-1-io (190 mg, 0,406 mmol) en DCM (1,0 mL) y *N,N*-dimetilformamida (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (10 mg, 8 %) LC-MS calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 365,9; observada 365,8.

25 **Etapla 5. (6-Bromo-8-((2,4-dimetoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo**

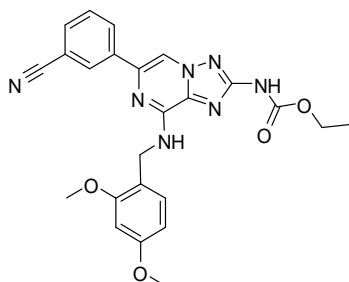
30



35 Se agregó DIEA (9,57 μL , 0,055 mmol) a una mezcla de (6,8-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo (10 mg, 0,027 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (4,58 mg, 0,027 mmol) en DCM (1 mL). Luego de agitar a 40 °C durante 2,5 horas, se removió el solvente al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía

ultrarrápida para obtener el producto deseado (6,0 mg, 49 %). LC-MS calculada para $C_{17}H_{20}BrN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 451,1, 453,1; observada 451,1, 453,1.

Etapas 6. (6-(3-Cianofenil)-8-((2,4-dimetoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo

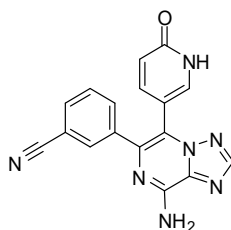


Se agitó una mezcla de (6-bromo-8-((2,4-dimetoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo (6,0 mg, 0,013 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (1,954 mg, 0,013 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (1,046 mg, 1,330 μ mol) y fosfato tripotásico hidratado (6,74 mg, 0,029 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL)/agua (0,200 mL) a 70 °C durante 1 hora. El residuo resultante se disolvió en metanol y HCl 1 N y se purificó con prep-LCMS (pH 2) para obtener el producto deseado como sólido blanco (4,2 mg, 66 %). LC-MS calculada para $C_{24}H_{24}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 474,2; observada 474,2.

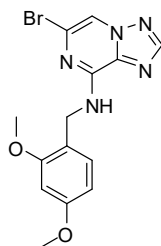
Etapas 7. (8-Amino-6-(3-cianofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo

Se agitó una mezcla de (6-(3-cianofenil)-8-((2,4-dimetoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)carbamato de etilo (6,3 mg, 0,013 mmol) y ácido trifluoroacético (0,3 mL) a 90 °C durante 30 minutos. Se removieron los componentes volátiles y el residuo resultante se diluyó con metanol y se purificó con prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA (0,3 mg, 7 %). LC-MS calculada para $C_{15}H_{14}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 324,1; observada 324,1.

Ejemplo 15. 3-(8-Amino-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Etapas 1. 6-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina

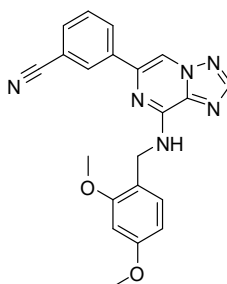


5

10

Se colocaron 6,8-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (720 mg, 2,59 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (433 mg, 2,59 mmol), DIEA (679 μ l, 3,89 mmol), 2-propanol (6 mL) y *N,N*-dimetilformamida (6 mL). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas y luego se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración (0,94 g, 100 %). LC-

Etapa 2. 3-(8-((2,4-Dimetoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



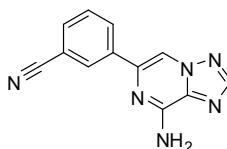
15

20

25

Se agitó una mezcla de 6-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina (0,94 g, 2,58 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (0,417 g, 2,84 mmol), dicianohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino- (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,203 g, 0,258 mmol) y fosfato tripotásico hidratado (1,486 g, 6,45 mmol) en 1,4-dioxano (9,68 mL)/agua (3,23 mL) a 70 °C durante 1 hora. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración (0,7 g, 70 %). LC-MS calculada para $C_{21}H_{19}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 387,1; observada 387,1.

Etapa 3. 3-(8-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

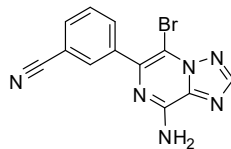


30

35

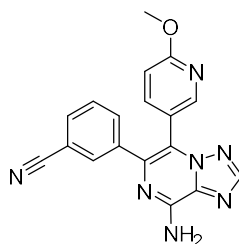
Se calentó una mezcla de 3-(8-((2,4-dimetoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,70 g, 1,812 mmol) y ácido trifluoroacético (4,19 mL, 54,3 mmol) a 90 °C durante 30 minutos. Los componentes volátiles se removieron al vacío. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó al vacío (0,35 g, 82 %). LC-MS calculada para $C_{12}H_9N_6$ ($M+H$)⁺: m/z = 237,1; observada 237,1.

Etapa 4. 3-(8-Amino-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó NBS (94 mg, 0,530 mmol) a una solución de 3-(8-amino-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (129 mg, 0,546 mmol) en DCM (5 mL) y DMF
(1,250 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla
de reacción se diluyó con DCM y agua. El precipitado se recogió mediante filtración y se
lavó con agua y acetato de etilo (135 mg, 78 %) LC-MS calculada para $C_{12}H_8BrN_6$ (M+H)⁺:
m/z = 315,0, 317,0; observada 315,0, 317,0.

Etapa 5. 3-(8-Amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

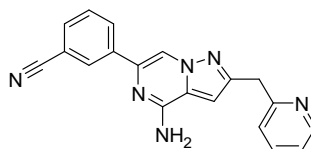


Se agitó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-
il)benzonitrilo (20 mg, 0,063 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (9,71 mg, 0,063
mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1)
(5,0 mg, 6,35 μ mol) y fosfato tripotásico hidratado (32,2 mg, 0,140 mmol) en 1,4-dioxano
(0,6 mL)/agua (0,200 mL) a 70 °C durante 1 hora. El residuo se disolvió en metanol y HCl
1 N y se purificó con prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto
deseado como sólido blanco (12 mg, 55 %). LC-MS calculada para $C_{18}H_{14}N_7O$ (M+H)⁺: m/z =
344,1; observada 344,1.

Etapa 6. 3-(8-Amino-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se calentó una mezcla de 3-(8-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,029 mmol), yoduro de potasio (14,50 mg, 0,087 mmol) y
ácido acético (1,0 mL) a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó
con prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal
de TFA (3,5 mg, 37 %). LC-MS calculada para $C_{17}H_{12}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 330,1; observada
330,1.

Ejemplo 16. 3-(4-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



5 *Etapla 1: 3-(4-(2,4-Dimetoxibencilamino)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*



Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,0 M, 35,0 mL, 35,0 mmol) a -78 °C a una solución de 6-(3-cianofenil)-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1, Etapa 4; 4,00 g, 8,74 mmol) en THF (200 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de 300 mL de solución de agua salada de Rochelle saturada. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y el residuo se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (2,1 g, 58 %). LC-MS calculada para C₂₃H₂₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 416,1; observada 416,2.

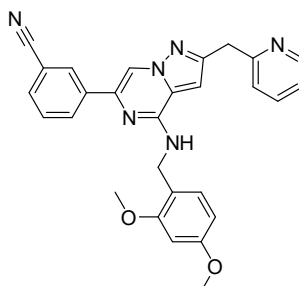
25 *Etapla 2: 3-(2-(Bromometil)-4-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*



Se disolvió 3-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (3,0 g, 7,22 mmol) en DCM (200 mL) y se agregó PBr₃ (1,4 mL, 14,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego de que se completó, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un

sólido blanco (2,4 g, 69 %). LC-MS calculada para $C_{23}H_{21}BrN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 478,1; observada 478,1.

Etapas 3: 3-(4-(2,4-Dimetoxibencilamino)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

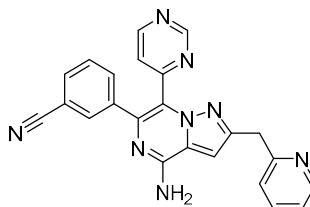


Se calentó una mezcla de 3-(2-(bromometil)-4-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (700 mg, 1,46 mmol), CuI (55,7 mg, 0,293 mmol), CsF (445 mg, 2,93 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (169 mg, 0,146 mmol) y 2-(tributilestanil)piridina (646 mg, 1,756 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como sólido blanco (428 mg, 62 %). LC-MS calculada para $C_{28}H_{25}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 477,2; observada 477,2.

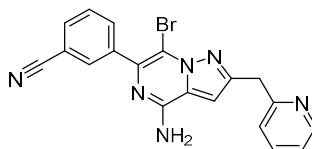
Etapas 4: 3-(4-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se colocaron 3-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (428 mg, 0,9 mmol) y TFA (1 mL) en un vial de reacción. La mezcla se calentó a 70 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (260 mg, 89 %). LC-MS calculada para $C_{19}H_{15}N_6$ (M+H)⁺: m/z = 327,1; observada 327,2.

Ejemplo 17: 3-(4-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Etapas 1: 3-(4-Amino-7-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

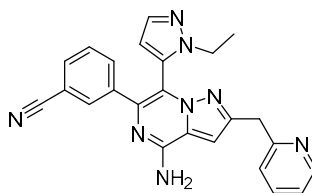


Se agregó a DMF (0,5 mL) de *N*-bromosuccinimida (122 mg, 0,68 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 3-(4-amino-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 16, Etapa 4; 260 mg, 0,8 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (202 mg, 62 %). LC-MS calculada para C₁₉H₁₄BrN₆ (M+H)⁺: m/z = 405,0; observada 405,1.

Etapas 2. 3-(4-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo

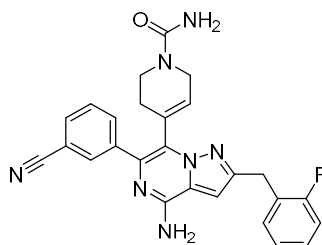
Se calentó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo (15 mg, 0,037 mmol), CuI (1,4 mg, 0,007 mmol), CsF (11 mg, 0,074 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (4,2 mg, 0,004 mmol) y 4-(tributilestanil)pirimidina (16,4 mg, 0,044 mmol) en 1,4-dioxano a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol, se le agregaron algunas gotas de TFA y se purificó mediante prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₁₇N₈ (M+H)⁺: m/z = 405,2 observada 405,2.

Ejemplo 18. 3-(4-Amino-7-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo

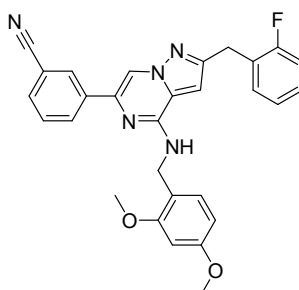


Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 17, Etapa 1; 15 mg, 0,037 mmol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (9,69 mg, 0,044 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,86 mg, 3,63 μmol) y Cs₂CO₃ (23,2 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua (0,200 mL) a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₂₁N₈ (M+H)⁺: m/z = 421,2; observada 421,2.

Ejemplo 19. 4-(4-Amino-6-(3-cianofenil)-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida

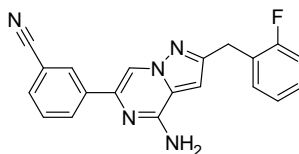


Etapa 1. 3-(4-(2,4-Dimetoxibencilamino)-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(2-(bromometil)-4-(2,4-dimetoxibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-yl)benzonitrilo (Ejemplo 16, Etapa 2; 200 mg, 0,42 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (70,2 mg, 0,502 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (32,9 mg, 0,042 mmol) y Cs_2CO_3 (272 mg, 0,836 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) a 90 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como sólido blanco (157 mg, 76 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 494,2; observada 494,1.

Etapa 2. 3-(4-Amino-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

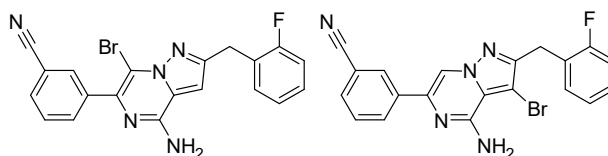


Se colocaron 3-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (157 mg, 0,32 mmol) y TFA (1 mL) en un vial de reacción. La mezcla se calentó a 70 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se inactivó con NaHCO_3 saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para

obtener el producto deseado como un sólido blanco (96 mg, 87 %). LC-MS calculada para $C_{20}H_{15}FN_5$ (M+H)⁺: m/z = 344,1; observada 344,2.

Etapas 3. 3-(4-Amino-7-bromo-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo y 3-(4-amino-3-bromo-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

5



10

Se agregó una solución de DMF (0,5 mL) de *N*-bromosuccinimida (39,8 mg, 0,22 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 3-(4-amino-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (96 mg, 0,28 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener dos regioisómeros (101 mg, 0,24 mmol, 86 %), los cuales se usaron directamente en la etapa siguiente. LC-MS calculada para $C_{20}H_{14}FBrN_5$ (M+H)⁺: m/z = 422,0; observada 422,1.

15

Etapas 4. 4-(4-Amino-6-(3-cianofenil)-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida

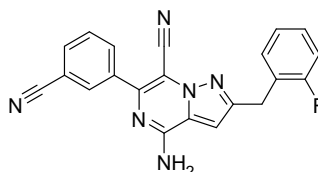
20

Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, 3-(4-amino-3-bromo-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (15 mg, 0,037 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida (13,4 mg, 0,053 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,86 mg, 3,63 μ mol) y Cs_2CO_3 (23,2 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL)/agua (0,200 mL) a 90 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener dos compuestos. Se asignó el compuesto con tiempo de retención más breve como el compuesto del título como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{23}FN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 468,2; observada 468,2.

25

30

Ejemplo 20. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazina-7-carbonitrilo

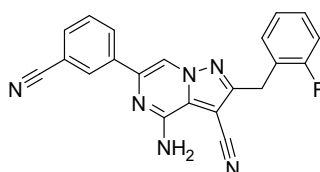


35

Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, 3-(4-amino-3-bromo-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

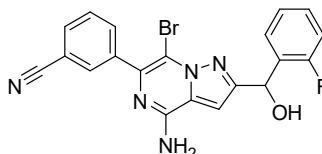
(15 mg, 0,037 mmol) (Ejemplo 19, Etapa 3), cianuro de cinc (8,3 mg, 0,071 mmol) y tBuXPhos-Pd-G3 (2,8 mg, 3,6 μ mol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua (1 mL) a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener dos compuestos. Se asignó el compuesto con tiempo de retención más breve como el compuesto del título como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{14}FN_6$ (M+H)⁺: m/z = 369,1; observada 369,2.

Ejemplo 21. 4-Amino-6-(3-cianofenil)-2-(2-fluorobencil)pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo

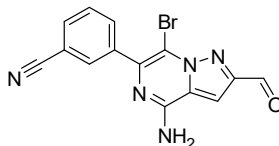


El compuesto del título se preparó con los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 20. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener dos compuestos. Se asignó el compuesto con tiempo de retención más largo como el compuesto del título como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{14}FN_6$ (M+H)⁺: m/z = 369,1; observada 369,2.

Ejemplo 22. 3-(4-Amino-7-bromo-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Etapa 1. 3-(4-Amino-7-bromo-2-formilpirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



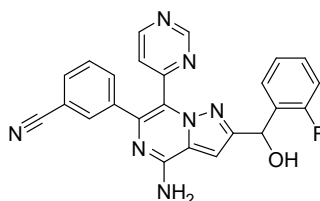
Se agregó peryodinano de Dess-Martin (1,44 g, 3,39 mmol) a una solución de 3-(4-amino-7-bromo-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 13, Etapa 1; 1,06 g, 3,1 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo

con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0,64 g, 61 %). LC-MS calculada para $C_{14}H_9BrN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 342,0$; observada 342,0.

Etapa 2. 3-(4-Amino-7-bromo-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

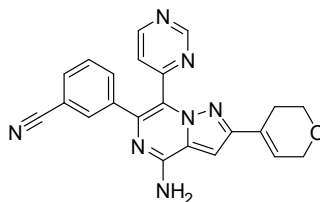
Se agregó bromuro de isopropilmagnesio (0,8 mL, 2,3 mmol) en THF gota a gota a -20 °C a una solución en THF (20 mL) de 1-fluoro-2-yodobenceno (0,31 mL, 2,7 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. Luego, se agregó una solución en THF (2 mL) de 3-(4-amino-7-bromo-2-formylpirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (228 mg, 0,67 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 12 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Luego de que se terminó, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0,18 g, 63 %). LC-MS calculada para $C_{20}H_{14}BrFN_5O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 438,0$; observada 438,1.

Ejemplo 23. 3-(4-Amino-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



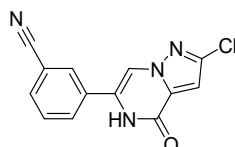
Se calentó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 22; 16,0 mg, 0,037 mmol), CuI (1,4 mg, 0,007 mmol), CsF (11,0 mg, 0,074 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (4,2 mg, 0,004 mmol) y 4-(tributylestanil)pirimidina (16,4 mg, 0,044 mmol) en 1,4-dioxano a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol, se mezcló algunas gotas de TFA y se purificó mediante prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}FN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 438,1$ observada 438,2.

Ejemplo 24. 3-(4-Amino-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



5

Etapla 1. 3-(2-Cloro-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



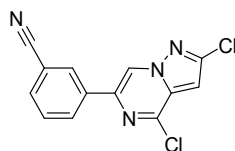
10

Se agregó carbonato de potasio (853 mg, 6,17 mmol) a una solución de 3-cloro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (901 mg, 5,61 mmol) y 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (1257 mg, 5,61 mmol) en acetona (253 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se recogió en agua y DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (30 mL) y se agregó acetato de amonio (4,7 g, 60,8 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 36 horas. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener el producto deseado como sólido blanco.

LC-MS calculada para C₁₃H₈ClN₄O (M+H)⁺: m/z = 271,0; observada 271,1.

20

Etapla 2. 3-(2,4-Dicloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

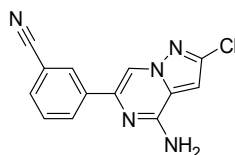


25

Se calentó una mezcla de 3-(2-cloro-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (1,6 g, 5,9 mmol) y POCl₃ (2 mL, 20,1 mmol) a 110 °C durante la noche. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se agregó a un matraz que contenía hielo. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua para obtener el producto deseado como sólido blanco. (1,18 g, 69 %). LC-MS calculada para C₁₃H₇Cl₂N₄ (M+H)⁺: m/z = 289,0; observada 289,1.

30

Etapla 3. 3-(4-Amino-2-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

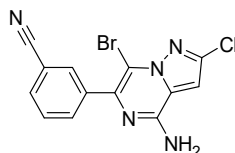


35

Se colocaron 3-(2,4-dicloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (1,4 g, 4,84 mmol),

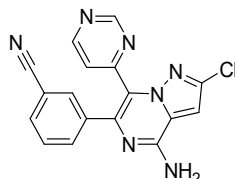
(2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,90 g, 5,4 mmol), DIEA (1,304 mL, 7,47 mmol) y butan-1-ol (10 mL) en un vial para microondas. La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 minutos en el reactor de a microondas. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. Entonces, se trató el sólido con TFA (10 mL) y se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Luego, la reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener el producto deseado como un sólido blanco (860 mg, 3,2 mmol, 67 %). LC-MS calculada para C₁₃H₉ClN₅ (M+H)⁺: m/z = 270,0; observada 270,0.

Etapas 4. 3-(4-Amino-7-bromo-2-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó NBS (570 mg, 3,2 mmol) a una solución de 3-(4-amino-2-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (860 mg, 3,2 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua para obtener el producto deseado como sólido blanco (972 mg, 88 %). LC-MS calculada para C₁₃H₈ClBrN₅ (M+H)⁺: m/z = 348,0; observada 348,0.

Etapas 5. 3-(4-Amino-2-cloro-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se calentó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (100 mg, 0,288 mmol), CuI (14 mg, 0,07 mmol), CsF (110 mg, 0,74 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (42 mg, 0,04 mmol) y 4-(tributilestanil)pirimidina (118 mg, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como sólido blanco (52 mg, 52 %). LC-MS calculada para C₁₇H₁₁ClN₇ (M+H)⁺: m/z = 348,1; observada 348,1.

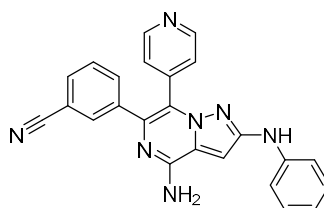
Etapas 6. 3-(4-Amino-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-2-cloro-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (13 mg, 0,037 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,4 mg, 0,04 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-

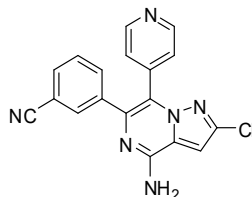
aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,86 mg, 3,63 μ mol) y Cs_2CO_3 (23,2 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua (0,200 mL) a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA.

5 LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 396,2; observada 396,1.

Ejemplo 25. 3-(4-Amino-2-(fenilamino)-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



15 *Etapas 1: 3-(4-Amino-2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*



20 Se purgó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 24, Etapa 4; 129 mg, 0,370 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (45,5 mg, 0,370 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30,2 mg, 0,037 mmol), carbonato de sodio (78 mg, 0,740 mmol) en 1,4-dioxano (1682 μ L) y agua (168 μ L) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 5 horas. Entonces, la mezcla se concentró y se purificó mediante

25 cromatografía en gel de sílice con elución con 0 a 13 % de MeOH en DCM para obtener el producto deseado. LCMS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 347,1, observada 347,1.

Etapas 2: 3-(4-Amino-2-(fenilamino)-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

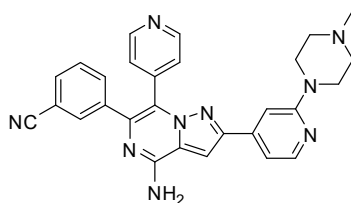
Se purgó una mezcla de 3-(4-amino-2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,029 mmol), anilina (8,06 mg, 0,087 mmol), carbonato de cesio

30 (18,79 mg, 0,058 mmol), cloro[(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,56 mg, 2,88 μ mol) (XantPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (144 μ L) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_7$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 404,2, observada 404,1.

35

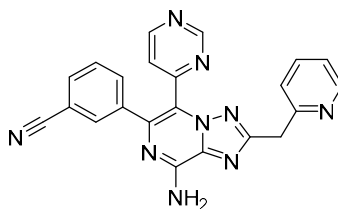
Ejemplo 26. 3-(4-Amino-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-7-(piridin-4-

ii)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

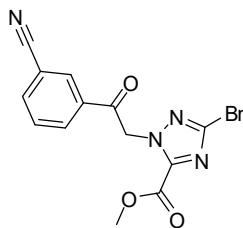


Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11,34 mg, 0,014 mmol) a una mezcla de 3-(4-amino-2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 25, Etapa 1; 50 mg, 0,144 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (52,5 mg, 0,173 mmol), carbonato de sodio (15,28 mg, 0,144 mmol) en 1,4-dioxano (655 μ l) y agua (65,5 μ l). La mezcla se purgó con N_2 y se calentó a 90 $^{\circ}C$ durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA LCMS calculada para $C_{28}H_{26}N_9$ (M+H) $^{+}$: 488,2, observada 488,1.

Ejemplo 27. 3-(8-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Etapas 1: 3-Bromo-1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo

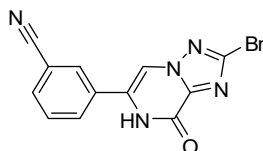


Se agregó carbonato de potasio (3,35 g, 24,3 mmol) a una solución de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (5,0 g, 24,3 mmol) y 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (5,44 g, 24,3 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (5,2 g, 61 %). LC-MS calculada para $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ (M+H) $^{+}$:

m/z = 349,0; observada 349,0.

Etapla 2: 3-(2-Bromo-8-oxo-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

5

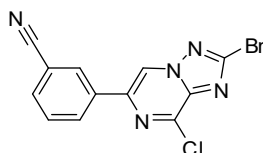


10

Se disolvió 3-bromo-1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (10,5 g, 30,1 mmol) en ácido acético (100 mL) y se agregó acetato de amonio (23,18 g, 301 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto (8,4 g, 88 %). LC-MS calculada para C₁₂H₇BrN₅O (M+H)⁺: m/z = 316,0; observada 316,0.

Etapla 3: 3-(2-Bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

15

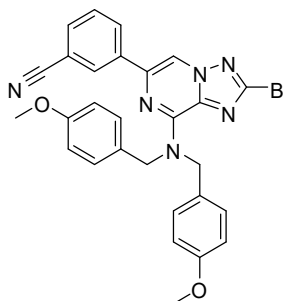


20

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromo-8-oxo-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (8,4 g, 26,6 mmol) y POCl₃ (49,5 mL, 531 mmol) a 110 °C durante la noche. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó lentamente a un matraz que contenía hielo y bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (8,8 g, 99 %). LC-MS calculada para C₁₂H₆BrClN₅ (M+H)⁺: m/z = 333,9; observada 334,0.

Etapla 4. 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

25



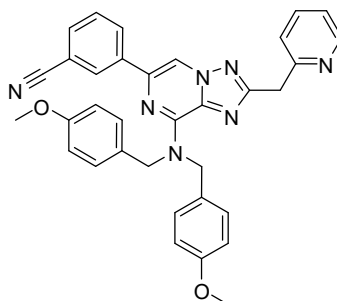
30

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (8,99 g, 26,9 mmol), bis-(4-metoxibencil)amina (10,37 g, 40,3 mmol) y DIPEA (9,4 mL, 53,7 mmol) en DMF (134 mL) a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió

35

mediante filtración y se secó para obtener el producto (14,1 g, 94 %). LC-MS calculada para $C_{28}H_{24}BrN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 555,1; observada 555,1.

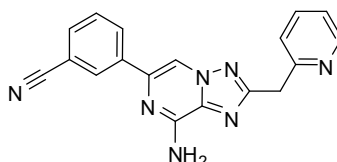
Etapas 5: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó *n*-butilitio 2,5 M (0,216 mL, 0,540 mmol) a -78 °C a una solución de 2-metilpiridina (0,050 g, 0,540 mmol) en THF (0,5 mL). La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, antes de agregar cloruro de cinc 1,9 M en 2-metiltetrahidrofurano (0,284 mL, 0,540 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Se evacuó un vial en el que se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,15 g, 0,270 mmol), acetato de paladio (1,1 mg, 4,7 μmol) y 2'-(díciclohexilfosfino)-*N,N,N',N'*-tetrametilbifenil-2,6-diamina (4,1 mg, 9,5 μmol) a vacío elevado y se volvió a llenar con nitrógeno. Entonces, se agregaron THF (2,0 mL) y tolueno (0,5 mL) al vial de reacción. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente el reactivo de cinc preparado en la etapa anterior mediante una jeringa. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y solución de NH₄Cl saturada. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto (0,11 g, 71 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{30}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 568,2; observada 568,3.

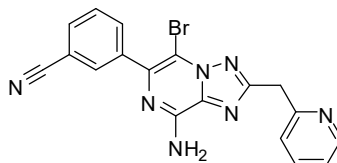
Etapas 6: 3-(8-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (110 mg, 0,194 mmol) y TFA (746 μL, 9,69 mmol) a 80 °C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante prep-LCMS (pH 2) para obtener el producto como un sólido

blanco (sal de TFA) (57 mg, 90 %). LC-MS calculada para $C_{18}H_{14}N_7$ (M+H)⁺: m/z = 328,1 observada 328,1.

Etapas 7. 3-(8-Amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

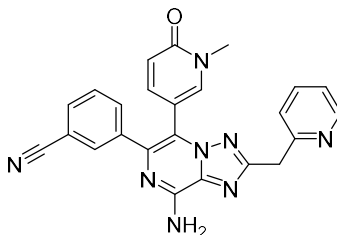


Se agregó NBS (14,1 mg, 0,079 mmol) a una solución de 3-(8-amino-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (sal de TFA) (35 mg, 0,079 mmol) en DMF (0,5 mL)/DCM (0,5 mL). Luego, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{18}H_{13}BrN_7$ (M+H)⁺: m/z = 406,0; observada 406,0.

Etapas 8. 3-(8-Amino-2-(piridin-2-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se purgó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (15 mg, 0,037 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (20 mg, 0,055 mmol) y cloruro de cobre(I) (4,4 mg, 0,044 mmol), cloruro de litio (1,9 mg, 0,044 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (4,3 mg, 3,7 μ mol) en THF (1 mL) con N_2 y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó mediante prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{16}N_9$ (M+H)⁺: m/z = 406,2 observada 406,2.

Ejemplo 28. 3-(8-Amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



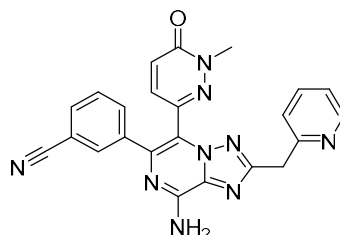
Se purgó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 27, Etapa 7; 10 mg, 0,025 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (10 mg, 0,042 mmol), carbonato de cesio (37,6 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μ mol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μ l) y agua

(100 μ l) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{19}N_8O$ ($M+H$)⁺: 435,2, observada 435,2.

5

Ejemplo 29. 3-(8-Amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

10



15

Se agitó una mezcla de 6-cloro-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (30 mg, 0,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (53 mg, 0,21 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (15,7 mg, 0,02 mmol) (XPhos Pd G2) y acetato de potasio (61,7 mg, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) a 100 °C durante 1 hora. Luego, se agregaron 3-(8-amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 27, Etapa 7; 10 mg, 0,025 mmol), carbonato de cesio (37,6 mg, 0,116 mmol) y agua (0,2 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{18}N_9O$ ($M+H$)⁺: 436,2, observada 436,2.

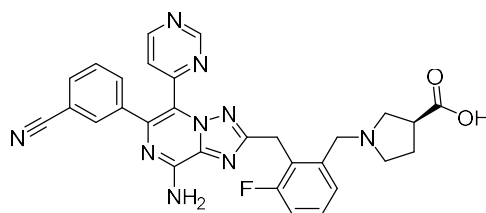
20

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,66 – 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 3H), 7,78 – 7,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,51 (m, 4H), 7,10 – 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,48 (s, 2H), 3,53 – 3,43 (s, 3H).

25

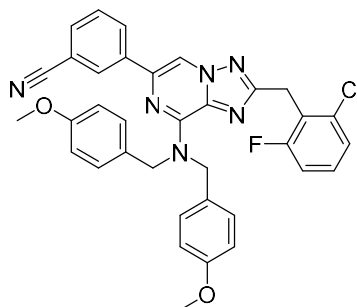
Ejemplo 30. Ácido (S)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)pirrolidina-3-carboxílico

30



Ejemplo 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

35



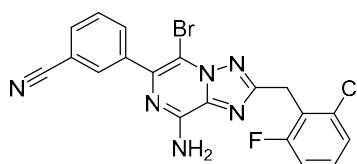
5

Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 27, Etapa 4; 0,15 g, 0,270 mmol), acetato de paladio (1,1 mg, 4,7 μ mol) y 2'-(díciclohexilfosfino)-*N,N,N',N'*-tetrametilbifenil-2,6-diamina (4,1 mg, 9,5 μ mol) en un vial que luego se evacuó a vacío elevado y se volvió a llenar con nitrógeno. Entonces, se agregó THF (2,0 mL) al vial de reacción. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó el cloruro de (2-cloro-6-fluorobencil)cinc(II) (solución de THF 0,5 M, 1,08 mL) lentamente mediante una jeringa. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y solución de NH₄Cl saturada. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto. LC-MS calculada para C₃₅H₂₉ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 619,2; observada 619,3.

15

Etapas 2: 3-(8-Amino-5-bromo-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

20



25

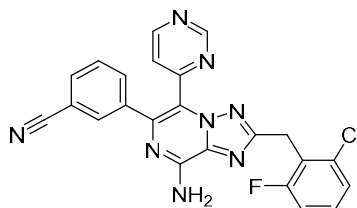
Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (100 mg, 0,161 mmol) y TFA (746 μ L, 9,69 mmol) a 100 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMG y se agregó una solución en DMF (0,5 mL) de *N*-bromosuccinimida (28 mg, 0,161 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₁₉H₁₂BrClFN₆ (M+H)⁺: m/z = 457,0; observada 457,1.

30

35

Etapas 3: 3-(8-Amino-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-

il)benzonitrilo

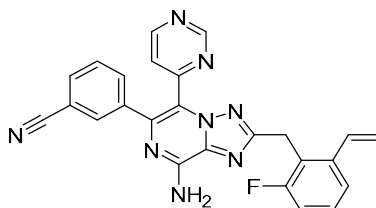


5

Se calentó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (51 mg, 0,11 mmol), CuI (4,2 mg, 0,021 mmol), CsF (33 mg, 0,22 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (12 mg, 0,012 mmol) y 4-(tributilestanil)pirimidina (49 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}ClFN_8$ (M+H)⁺: m/z = 457,1 observada 457,1.

10

Etapa 4: 3-(8-Amino-2-(2-fluoro-6-vinilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

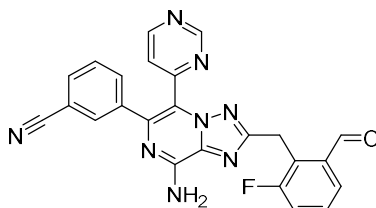


20

Se agitó una mezcla de 3-(8-amino-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (50 mg, 0,11 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (34 mg, 0,22 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (8,5 mg, 10,8 μmol) y K₃PO₄ (47 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,4 mL) a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{25}H_{18}FN_8$ (M+H)⁺: m/z = 449,2; observada 449,1.

25

Etapa 5: 3-(8-Amino-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



35

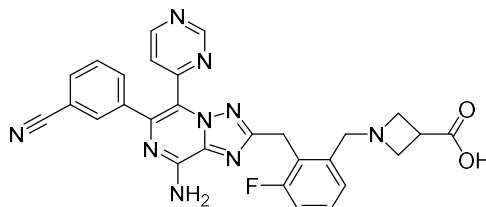
Se agregó tetróxido de osmio en agua 0,157 M (0,02 mmol) a una solución de 3-(8-

amino-2-(2-fluoro-6-vinilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (40 mg, 0,089 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL). Después de 2 minutos, se agregó peryodato de sodio (86 mg, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora antes de inactivarla con Na₂S₂O₃ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₂₄H₁₆FN₈O (M+H)⁺: m/z = 451,1; observada 451,1

Etapas 6: Ácido (S)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)pirrolidina-3-carboxílico

Se agregó ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico (4,6 mg, 0,04 mmol) y luego ácido acético (4 µL, 0,08 mmol) a una solución de 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (0,5 mL). Después de 1 h, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,5 mg, 0,04 mmol) a la reacción. La reacción se agitó durante la noche y la mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₉H₂₅FN₉O₂ (M+H)⁺: 550,2 observada 550,2.

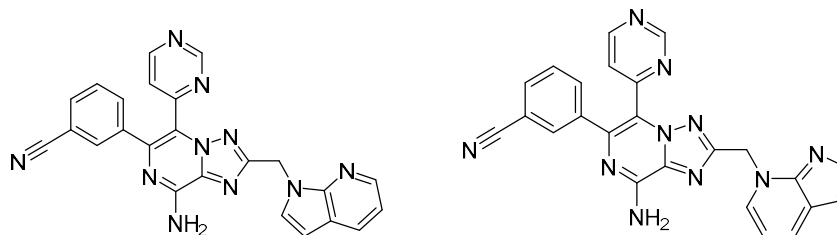
Ejemplo 31. Ácido 1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)azetidina-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30, con ácido azetidina-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico en la Etapa 6. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₈H₂₃FN₉O₂ (M+H)⁺: 536,2 observada 536,2.

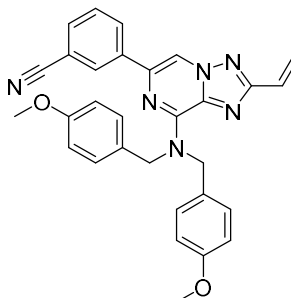
Ejemplo 32 y Ejemplo 33. 3-(2-((1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo y 3-(2-((7H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

5



Etapas 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinilo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

10



15

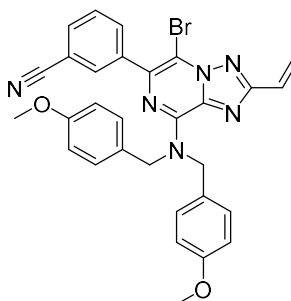
Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (362 mg, 0,66 mmol) (del Ejemplo 27, Etapa 4), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (204 mg, 1,32 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (51 mg, 64,8 μ mol) y K_3PO_4 (282 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL)/agua (1 mL) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se

20

concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{30}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 503,2; observada 503,2.

Etapas 2: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

25



30

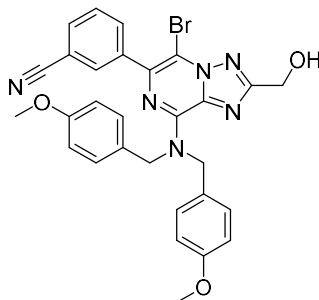
Se agregó NBS (84,6 mg, 0,48 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (241 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 mL). Luego, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se utilizó en la etapa

35

siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z =

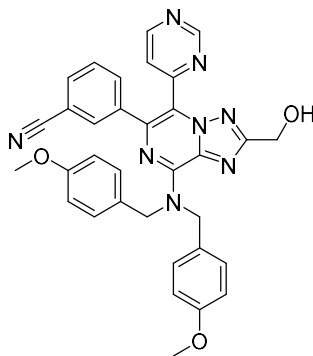
581,1; observada 581,1.

Etapa 3: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó tetróxido de osmio en agua 0,157 M (0,1 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (203 mg, 0,35 mmol) en THF (4 mL) y agua (4 mL). Después de 2 minutos, se agregó peryodato de sodio (430 mg, 2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora antes de inactivarla con Na₂S₂O₃ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se disolvió en DCM (1 mL) y MeOH (3 mL), lo cual se enfrió a -78 °C antes de agregar NaBH₄ (13 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Entonces, se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₂₉H₂₆BrN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 585,1; observada 585,1

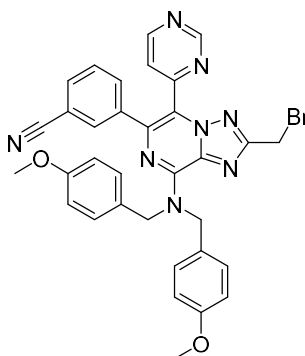
Etapa 4: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(hidroximetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se calentó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (257 mg, 0,44 mmol), CuI (17 mg, 0,084 mmol), CsF (132 mg, 0,88 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (48 mg, 0,048 mmol) y 4-(tributilestanil)pirimidina (196 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) a 140 °C durante 1 hora

en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{33}H_{29}N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 585,2 observada 585,2.

5 *Etapa 5: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(bromometil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*



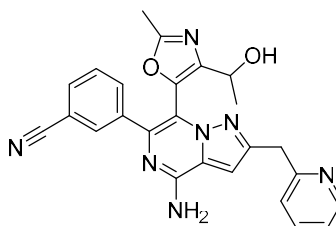
15 Se disolvió 3-(8-(4-metoxibencil)amino)-2-(hidroximetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (234 mg, 0,4 mmol) en THF (5 mL) y se agregó PBr₃ (0,077 mL, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. Luego de que se completó, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo luego con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró
20 y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{33}H_{28}BrN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 647,1; observada 647,2.

Etapa 6: 3-(2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo y
25 *3-(2-((7H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*

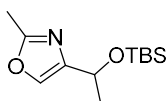
Se disolvió 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(bromometil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 0,031 mmol) en MeCN (2 mL), y se agregaron K₂CO₃ (8,6 mg, 0,062 mmol) y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7,3 mg, 0,062). La mezcla
30 se agitó a 70 °C durante 6 horas. Luego de que se terminó, se removió el solvente al vacío y se agregó 1 mL de TFA al residuo. La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA). El primer pico se aisló como el Ejemplo 32 como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}N_{10}$ (M+H)⁺: m/z = 445,2 observada 445,1. El segundo pico se aisló como el Ejemplo 33 también como una sal de
35 TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}N_{10}$ (M+H)⁺: m/z = 445,2 observada 445,1.

Ejemplo 34. 3-(4-Amino-7-(4-(1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

5



10 *Etapla 1: 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metiloxazol*

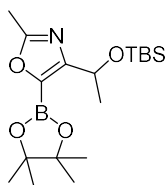


En un matraz de fondo redondo secado con una llama y equipado con un agitador magnético, se trató una solución de 1-(2-metiloxazol-4-il)etan-1-ol (1 g, 7,87 mmol) en DCM (10mL) a temperatura ambiente con terc-butilclorodimetilsilano (1,3 g, 7,88 mmol) seguido de imidazol (0,54 g, 7,87 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se removió el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₂H₂₄NO₂Si (M+H)⁺: m/z = 242,2; observada 242,2.

20

Etapla 2: 4-(1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol

25



Se colocaron dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (30 mg, 0,045 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (190 mg, 1,5 mmol) y pentano (2,0 mL) en un matraz de fondo redondo secado a llama y equipado con un agitador magnético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se agregó 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (24 mg, 0,09 mmol) a esta mezcla y la reacción se agitó durante 20 minutos adicionales. Se agregó 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metiloxazol (300 mg, 1,24 mmol) disuelto en Et₂O (2 mL) a la mezcla catalizadora activa. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se removió el solvente a presión reducida y el material en bruto se purificó

30

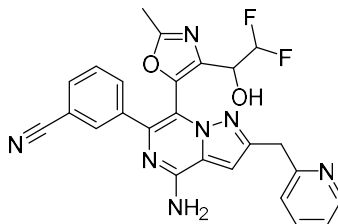
35

con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para el ácido borónico correspondiente $C_{12}H_{25}BNO_4Si$ (M+H)⁺: m/z = 286,2; observada 286,2.

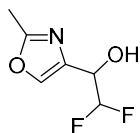
Etapas 3: 3-(4-Amino-7-(4-(1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

5 Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 17, Etapa 1; 15 mg, 0,037 mmol), 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (29 mg, 0,08 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,86 mg, 3,63 μ mol) y Cs_2CO_3 (23,2 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua
10 (0,200 mL) a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de agregar HCl 6 N (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como un material racémico. Entonces, se llevó a cabo separación quiral con HPLC quiral con una columna AM-1 y
15 sistema de solvente de EtOH 30 % en hexanos (20 ml/min). El pico 2 se recogió como el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{22}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; observada 452,2.

Ejemplo 35. 3-(4-Amino-7-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



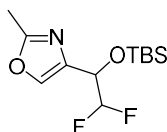
Etapas 1: 2,2-Difluoro-1-(2-metiloxazol-4-il)etan-1-ol



30 Se agregaron 3-bromo-4-metilbenzaldehído (2 g, 10,05 mmol) y trifenilfosfino (3,16 g, 12,06 mmol) a una solución de (bromodifluorometil)trimetilsilano (2,4 ml, 15,07 mmol) en acetonitrilo seco (10,1 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se agregó 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2,4 ml, 20,10 mmol) [DMPU] gota a gota. Se removió
35 el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Con el matraz de reacción en un baño de agua a temperatura

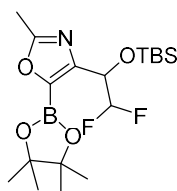
ambiente, se agregó KOH 3 M (1,7 g, 30,1 mmol) gota a gota a través de un embudo de adición. Se removió el baño y se agitó rápidamente la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Entonces, se neutralizó la reacción con HCl 2 M (10,1 ml, 20,10 mmol) y se extrajo la mezcla con MTBE (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl saturada, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto como un aceite marrón, lo cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₆H₈F₂NO₂ (M+H)⁺: m/z = 164,0; observada 164,0.

Etapas 2: 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoroetil)-2-metiloxazol



En un matraz de fondo redondo secado con una llama y equipado con un agitador magnético, se trató una solución de 2,2-difluoro-1-(2-metiloxazol-4-il)etan-1-ol (1,29 g, 7,87 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente con terc-butilclorodimetilsilano (1,3 g, 7,88 mmol) seguido de imidazol (0,54 g, 7,87 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó agua. La capa acuosa se extrajo con y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se removió el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₂H₂₂F₂NO₂Si (M+H)⁺: m/z = 278,1; observada 278,1.

Etapas 3: 4-(1-((terc-Butildimetilsilil)oxi) -2,2-difluoroetil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol



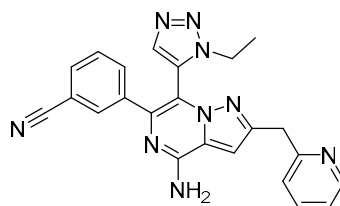
Se colocaron dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (60 mg, 0,09 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (834 mg, 3,0 mmol) y pentano (4,0 mL) en un matraz de fondo redondo secado a llama y equipado con un agitador magnético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se agregó 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (48 mg, 0,18 mmol) a esta mezcla y la reacción se agitó durante 20 minutos adicionales. Se agregó 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metiloxazol (600 mg, 2,4 mmol) disuelto en Et₂O (4 mL) a la mezcla catalizadora activa. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se removió el solvente a presión reducida y el material en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para el

ácido borónico correspondiente $C_{12}H_{22}BF_2NO_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z = 322,2$; observada 322,1.

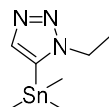
Etapas 4: 3-(4-Amino-7-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 17, Etapa 1; 15 mg, 0,037 mmol), 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoroetil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (32 mg, 0,08 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,86 mg, 3,63 μ mol) y Cs_2CO_3 (23,2 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua (0,200 mL) a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de agregar HCl 6 N (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como un material racémico. Entonces, se llevó a cabo separación quiral con HPLC quiral con una columna Phenomenex LUX Amylose-1 y sistema de solvente de EtOH 45 % en hexanos (20 ml/min). El pico 1 se recogió como el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{20}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 488,2$; observada 488,2.

Ejemplo 36. 3-(4-Amino-7-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Etapas 1: 1-Etil-5-(trimetilestanil)-1H-1,2,3-triazol



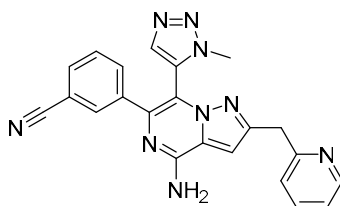
Se agregó n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 2,6 mL, 6,6 mmol) gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada de 1-etil-1H-1,2,3-triazol (0,58 g, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Luego de la adición completa, se permitió que la reacción se calentara hasta -30 °C y se agitó durante 2 horas. Se agregó una solución de clorotrimetilestanano (1,3 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) gota a gota durante 10 minutos y luego se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturada (5 mL) y luego se diluyó con agua (20 mL). El solvente se evaporó al vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo

(2×30 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como un aceite pálido. LC-MS calculada para $C_7H_{16}N_3Sn$ ($M+H$)⁺: m/z = 262,0; observada 262,0.

Etapla 2: 3-(4-Amino-7-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

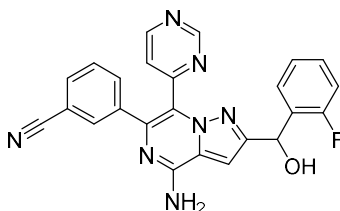
Se calentó una mezcla de 3-(4-amino-7-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 17, Etapa 1; 15 mg, 0,037 mmol), CuI (17 mg, 0,084 mmol), CsF (132 mg, 0,88 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (48 mg, 0,048 mmol) y 1-etil-5-(trimetilestanil)-1H-1,2,3-triazol (135 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{20}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z = 422,2 observada 422,2.

Ejemplo 37. 3-(4-Amino-7-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 36 con 1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol en lugar de 1-etil-5-(trimetilestanil)-1H-1,2,3-triazol en la Etapa 2. La mezcla de reacción se purificó con LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{18}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z = 408,2 observada 408,1.

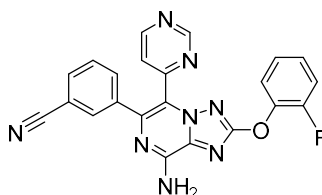
Ejemplo 38. 3-(4-Amino-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



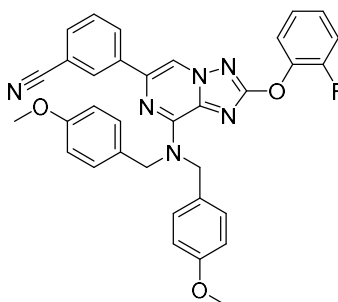
El compuesto del título, un compuesto puro enantiomérico, se preparó mediante la separación de una mezcla racémica de Ejemplo 23. La separación quiral se llevó a cabo con HPLC quiral con una columna de 5 μ m Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,2x250 mm y un

sistema de solvente de EtOH 40 % en hexanos (20 ml/min). El pico 1 se recogió como el compuesto del título. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}FN_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 438,2 observada 438,2.

Ejemplo 39. 3-(8-Amino-2-(2-fluorofenoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

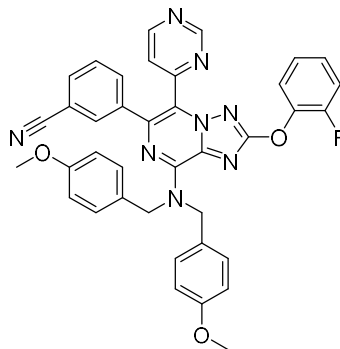


Etapas 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(3-fluorofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (25 mg, 0,045 mmol) (del Ejemplo 27, Etapa 4), 3-fluorofenol (7,6 mg, 0,068 mmol), dimetilglicina (4,2 mg, 0,041 mmol), CuI (2,6 mg, 0,014 mmol), carbonato de cesio (29 mg, 0,090 mmol) y dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de que se calentara a 100 °C y se agitara durante 15 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (18 mg, 56 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{28}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 587,2; observada 587,2.

Etapas 2: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-fluorofenoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



5

Se disolvió 3-(8-(4-metoxibencil)amino)-2-(3-fluorofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (18 mg, 0,025 mmol) en diclorometano (1 mL) y se agregó NMS (8 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de inactivarla mediante la adición de solución de Na_2SO_3 acuosa. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se agregó LiCl (1,3 mg, 0,030 mmol), CuI (5,8 mg, 0,030 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,3 mg, 0,003 mmol), PPh_3 (1,3 mg, 0,005 mmol) y 4-(tributylestanil)pirimidina (14 mg, 0,038 mmol) al producto bromado en bruto. La mezcla de reacción se disolvió en dioxano y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, antes de calentarse a 100 °C durante 15 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (10 mg, 60 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 665,2$; observada 665,2.

20

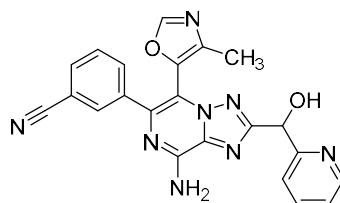
Etapas 3: 3-(8-Amino-2-(2-fluorofenoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agregó TFA (0,5 mL) a 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-fluorofenoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,015 mmol) y se agitó a 100 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se removió el solvente, se diluyó con metanol y se purificó mediante prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FN}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 425,1$; observada 425,2.

25

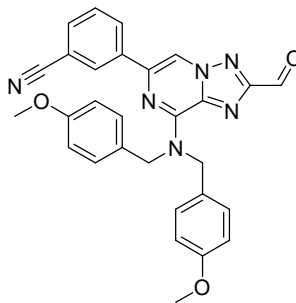
Ejemplo 40. 3-(8-Amino-2-(hidroxipiridin-2-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

30



35

Etapa 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

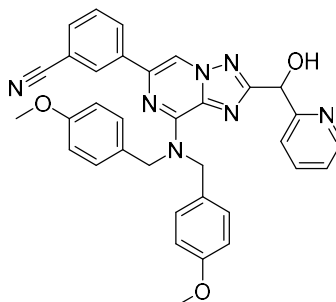


5

Se agregó tetróxido de osmio (solución al 4 % en agua, 1,21 mL, 0,20 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (1,00 g, 1,99 mmol) (del Ejemplo 32, Etapa 1) y peryodato de sodio (1,92 g, 8,95 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Entonces, se diluyó la mezcla de reacción con agua y CM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,74 g, 74 %). LC-MS calculada para C₂₉H₂₅N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 505,2; observada 505,2.

15

Etapa 2: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(hidroxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



20

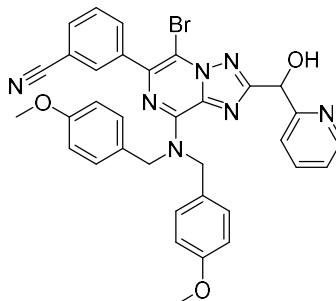
25

Se agregó una solución de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M, 1,3 mL, 1,71 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 2-yodopiridina (0,40 g, 1,95 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,25 g, 0,49 mmol) en THF (2 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuosa saturada y se diluyó con DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,19 g, 67 %). LC-MS calculada para C₃₄H₃₀N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 584,2; observada 584,3.

30

35

Etapa 3: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

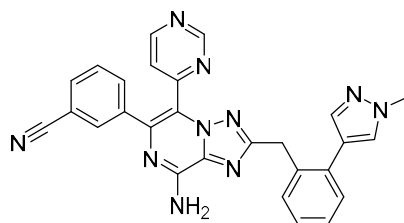


Se agregó una solución de NBS (0,052 g, 0,29 mmol) en DCM (3 mL) gota a gota a 0 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,17 g, 0,29 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,15 g, 78 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{29}BrN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 662,2; observada 662,2.

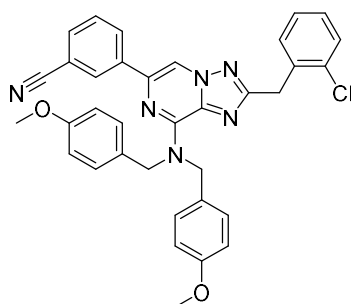
Etapa 4: 3-(8-Amino-2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,016 g, 0,075 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,010 g, 0,015 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (0,013 g, 0,060 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,004 g, 0,005 mmol) en dioxano (0,250 mL) y agua (0,050 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (1 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. La solución se diluyó con DMF (4 mL) y se purificó con prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como un par de enantiómeros y como una sal de TFA (3,5 mg, 43 %). LC-MS calculada para $C_{22}H_{17}N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 425,2; observada 425,3.

Ejemplo 41. 3-(8-Amino-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

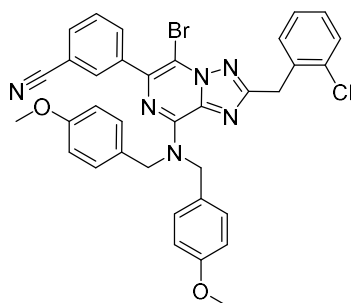


Etapa 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se evacuó a vacío elevado un vial de microondas que contenía 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (350 mg, 0,630 mmol) (del Ejemplo 27, etapa 4), acetato de paladio (7,07 mg, 0,032 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N,N',N'-tetrametilbifenil-2,6-diamina (27,5 mg, 0,063 mmol) y se volvió a llenar con nitrógeno. Se agregó cloruro de (2-clorobencil)cinc(II) (1386 μ l, 0,693 mmol) mediante una jeringa. Luego de la adición, la reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dividió entre EtOAc y solución de NH₄Cl saturada. Se separaron las capas y se extrajo la acuosa con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,32 g, 82 %). LC-MS calculada para C₃₅H₃₀ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 601,2; observada 601,2.

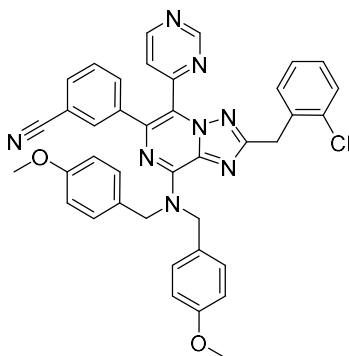
Etapa 2. 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,107 g, 0,599 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-

il)benzonitrilo (0,379 g, 0,631 mmol) en DCM (6,3 ml). Luego de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (0,38 g, 89 %). LC-MS calculada para C₃₅H₂₉BrClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 679,1, 681,1; observada 679,2, 681,2.

Etapa 3. 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



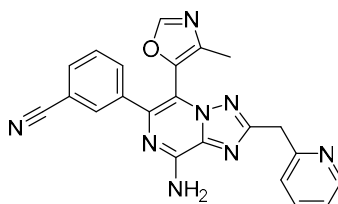
Primero, una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (381 mg, 0,560 mmol), 4-(tributylestanil)pirimidina (310 mg, 0,840 mmol), cloruro de cobre(I) (66,6 mg, 0,672 mmol), cloruro de litio (28,5 mg, 0,672 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (64,7 mg, 0,056 mmol) en THF (6 mL) se purgó con N₂, y luego se calentó y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,31 g, 83 %). LC-MS calculada para C₃₉H₃₂ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 679,2; observada 679,2.

Etapa 4. 3-(8-Amino-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

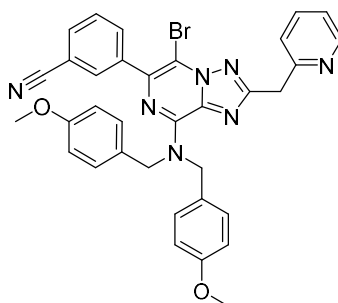
Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,015 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,68 mg, 0,018 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (1,158 mg, 1,472 μmol) y fosfato tripotásico hidratado (7,46 mg, 0,032 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL)/agua (0,3 mL) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se disolvió con EtOAc y agua, y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se trató con TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. Se removió el solvente, el residuo se disolvió en metanol y DMSO, luego se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como una

sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{21}N_{10}$ ($M+H$)⁺: m/z = 485,2; observada 485,2.

Ejemplo 42. 3-(8-Amino-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

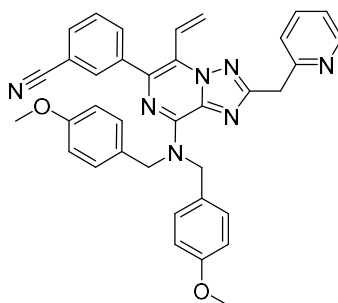


Etapas 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,219 g, 1,228 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,697 g, 1,228 mmol) (de Ejemplo 27, Etapa 5) en DCM (12 ml). Luego de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (0,74 g, 93 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{29}BrN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 646,2, 648,2; observada 646,2, 648,2.

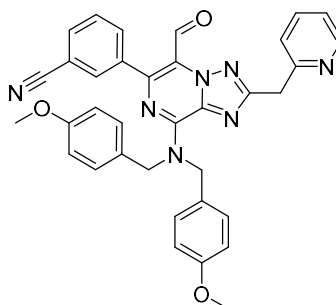
Etapas 2. 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-5-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (390 mg, 0,603 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-

1,3,2-dioxaborolano (111 mg, 0,724 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (47,5 mg, 0,060 mmol) y fosfato tripotásico hidratado (306 mg, 1,327 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL)/agua (1,7 mL) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se disolvió con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (0,28 g, 77 %). LC-MS calculada para C₃₆H₃₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 594,3; observada 594,3.

Etapa 3. 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-formil-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

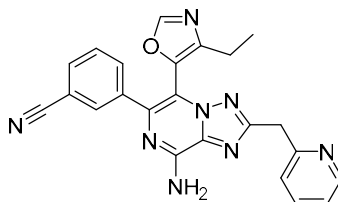


Se agregó tetróxido de osmio en agua al 4 % (233 µl, 0,037 mmol) y metaperyodato de sodio (449 mg, 2,1 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-5-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (277 mg, 0,467 mmol) en THF (2,3 mL) y agua (2,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite® y se enjuagó con THF. Se concentró la capa orgánica al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,21 g, 76 %). LC-MS calculada para C₃₅H₃₀N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 596,2; observada 596,2.

Etapa 4. 3-(8-Amino-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

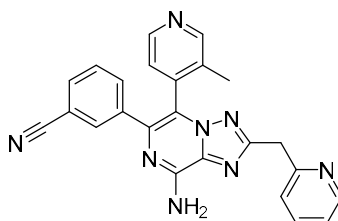
Se agregó 1-((1-isocianoetil)sulfonyl)-4-metilbenceno (13,35 mg, 0,064 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (38 mg, 0,064 mmol) en metanol (0,3 mL) y 1,2-dicloroetano (0,3 mL). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se trató con TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. Se removió el solvente, el residuo se disolvió en metanol y DMSO, luego se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₁₇N₈O (M+H)⁺: m/z = 409,2; observada 409,1.

Ejemplo 43. 3-(8-Amino-5-(4-etiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



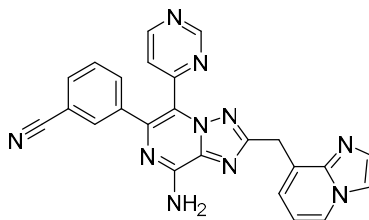
El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 42 con 1-((1-isocianopropil)sulfonyl)-4-metilbenceno en lugar de 1-((1-isocianoetil)sulfonyl)-4-metilbenceno en la Etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{19}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 423,2; observada 423,2.

Ejemplo 44. 3-(8-Amino-5-(3-metilpiridin-4-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 27, Etapa 7; 10 mg, 0,025 mmol), ácido (3-metilpiridin-4-il)borónico (4,1 mg, 0,030 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (1,9 mg, 2,5 μ mol) y fosfato tripotásico hidratado (12,5 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL)/agua (0,3 mL) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol y DMSO, luego se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{19}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z = 419,2; observada 419,2.

Ejemplo 45. 3-(8-Amino-2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

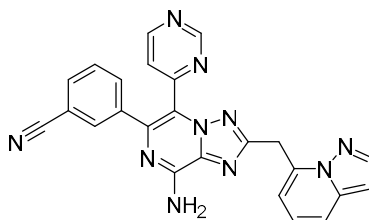


5

Se selló un vial de microondas con 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(bromometil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 0,031 mmol) (de Ejemplo 32, Etapa 5), 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (15,08 mg, 0,062 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,430 mg, 3,09 μ mol) y carbonato de cesio (30,2 mg, 0,093 mmol), se evacuó en vacío elevado y se rellenó con nitrógeno (se repitió tres veces). Se agitaron 1,4-dioxano (2,0 mL) y agua (0,67 mL) a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. Se trató el residuo con TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. Luego de la remoción del componente volátil, se disolvió el residuo en metanol y DMSO y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₁₇N₁₀ (M+H)⁺: m/z = 445,2; observada 445,2.

Ejemplo 46. 3-(8-Amino-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

20



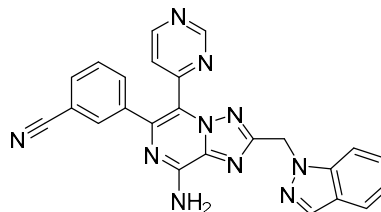
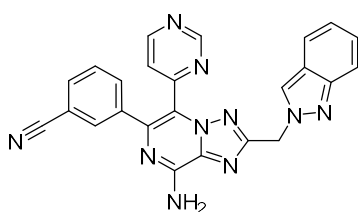
25

El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 45 con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina en lugar de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₁₇N₁₀ (M+H)⁺: m/z = 445,2; observada 445,2.

30

Ejemplo 47 y Ejemplo 48. 3-(2-((2H-Indazol-2-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo y 3-(2-((1H-indazol-1-il)metil)-8-amino-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

35

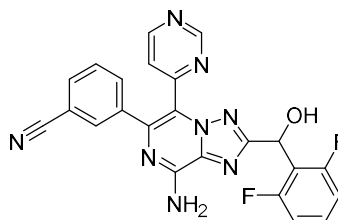


5

Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(bromometil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (15 mg, 0,023 mmol) (de Ejemplo 32, Etapa 5), 1H-indazol (4,1 mg, 0,035 mmol), carbonato de cesio (22,64 mg, 0,069 mmol) en DMF (300 μ l) a 50 °C durante 15 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se trató con TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. El componente volátil se removió al vacío, el residuo se disolvió en metanol y DMSO y se purificó con prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener los dos productos como sales de TFA. LC-MS calculada para ambos compuestos C₂₄H₁₇N₁₀ (M+H)⁺: m/z = 445,2; observada 445,2.

15

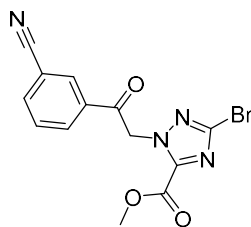
Ejemplo 49. 3-(8-Amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



20

Etapa 1: 3-Bromo-1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo

25



30

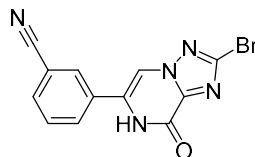
Se agregó carbonato de potasio (3,35 g, 24,3 mmol) a una solución de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (5,0 g, 24,3 mmol) y 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (5,44 g, 24,3 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto.

35

deseado como un sólido blanco (5,2 g, 61 %). LC-MS calculada para $C_{13}H_{10}BrN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 349,0; observada 349,0.

Etapas 2: 3-(2-Bromo-8-oxo-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

5

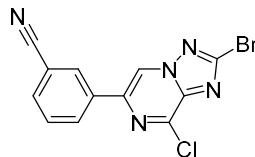


10

Se disolvió 3-bromo-1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (10,5 g, 30,1 mmol) en ácido acético (100 mL) y se agregó acetato de amonio (23,18 g, 301 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto (8,4 g, 88 %). LC-MS calculada para $C_{12}H_7BrN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 316,0; observada 316,0.

15

Etapas 3: 3-(2-Bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



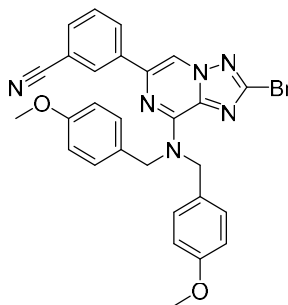
20

Se agitó una mezcla de 3-(2-bromo-8-oxo-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (8,4 g, 26,6 mmol) y POCl₃ (49,5 mL, 531 mmol) a 110 °C durante la noche. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó lentamente a un matraz que contenía hielo y bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (8,8 g, 99 %). LC-MS calculada para $C_{12}H_6BrClN_5$ (M+H)⁺: m/z = 336,0; observada 336,0.

25

Etapas 4: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

30

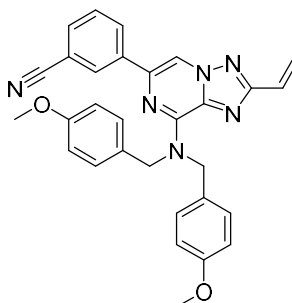


Se agitó una mezcla de 3-(2-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (8,99 g, 26,9 mmol), bis-(4-metoxibencil)amina (10,37 g, 40,3 mmol) y DIPEA (9,4 mL, 53,7 mmol) en DMF (134 mL) a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se

35

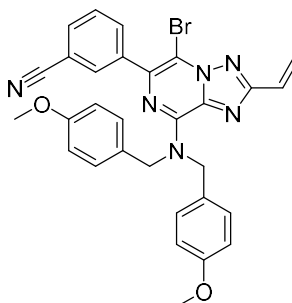
enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener el producto (14,1 g, 94 %). LC-MS calculada para $C_{28}H_{24}BrN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 555,1; observada 555,1.

Etapa 5: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinilo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10,0 g, 18,0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3,88 g, 25,2 mmol), fosfato de potasio tribásico (9,55 g, 45,0 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (567 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50 mL) a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se removió la mayoría de 1,4-dioxano. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto en bruto (9,1 g), lo cual se usó en la etapa siguiente directamente. LC-MS calculada para $C_{30}H_{27}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 503,2; observada 503,1.

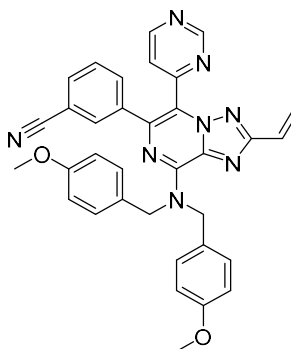
Etapa 6. 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (254 mg, 1,43 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (717 mg, 1,43 mmol) en 10 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (780 mg, 94 %). LC-MS calculada para $C_{30}H_{26}BrN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 581,1; observada 581,2.

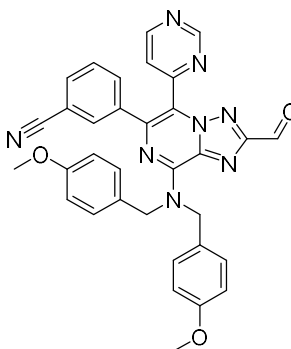
Etapa 7: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-(pirimidin-4-il)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-

6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (260 mg, 0,45 mmol), 4-(tributylestanil)pirimidina (215 mg, 0,58 mmol), cloruro de litio (28,4 mg, 0,67 mmol), cloruro de cobre(I) (67 mg, 0,67 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,045 mmol) en THF (5 mL) a 90 °C durante 45 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (176 mg, 67 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{29}N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 581,2; observada 581,1.

Etapas 8: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-(pirimidin-4-il)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (176 mg, 0,3 mmol), óxido de osmio(VIII) (3 mg en 0,3 mL de agua, 0,015 mmol) y peryodato de sodio (292 mg, 1,36 mmol) en THF/agua (1:1, 6 mL) a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (130 mg, 74 %). LC-MS calculada para $C_{33}H_{27}N_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 583,2; observada 583,2.

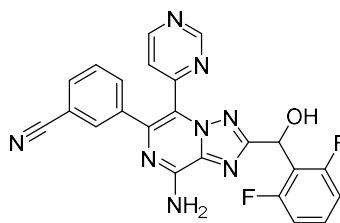
Etapas 9: 3-(8-Amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Preparación del reactivo de Grignard: Se agregó una solución de cloruro de

isopropilmagnesio (296 μ l, 2 M) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de 1,3-difluoro-2-yodobenceno (142 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se usó directamente en la etapa siguiente.

Se agregó el reactivo de Grignard recién preparado de la etapa anterior a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (120 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de NaHCO_3 acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (60 mg, 64 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, 21,2x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 75 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: m/z = 457,1; observada 457,0.

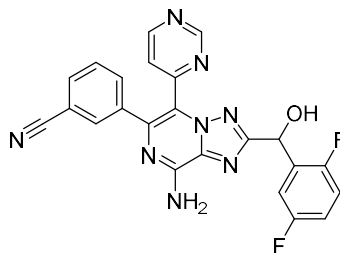
Ejemplo 50. 3-(8-Amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 49. El producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, 21,2x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 75 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: m/z = 457,1; observada 457,0.

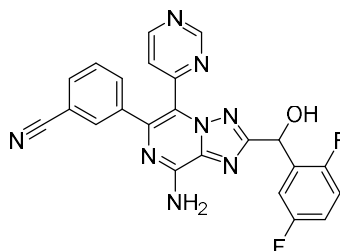
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H).

Ejemplo 51. 3-(8-Amino-2-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



Se agregó el reactivo de Grignard recién preparado (preparado con un procedimiento similar a lo que se describe en el Ejemplo 49, Etapa 9, con 1,4-difluoro-2-yodobenceno en lugar de 1,3-difluoro-2-yodobenceno) a -10°C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (115 mg, 0,2 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó a 80°C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de NaHCO_3 acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (70 mg, 77 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 40 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: m/z = 457,1; observada 457,0.

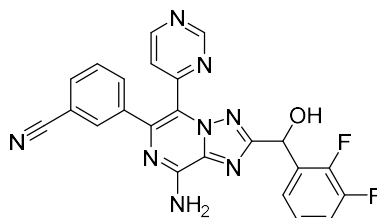
Ejemplo 52. 3-(8-Amino-2-((2,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 51. El producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 40 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2,

acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 457,1; observada 457,0.

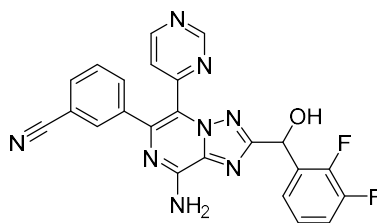
Ejemplo 53. 3-(8-Amino-2-((2,3-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (150 μ l, solución 2 M) a -10 °C a una solución de 1,2-difluoro-3-yodobenceno (70 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de agregar la solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

(60 mg, 0,1 mmol) en THF (1 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (30 mg, 70 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto resultante se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 40 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 457,1; observada 457,0.

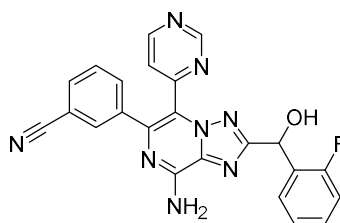
Ejemplo 54. 3-(8-Amino-2-((2,3-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el

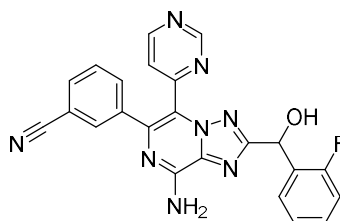
Ejemplo 53. El producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 40 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{15}F_2N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 457,1; observada 457,0.

Ejemplo 55. 3-(8-Amino-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



Se agregó el reactivo de Grignard correspondiente (recién preparado con un procedimiento similar a lo que se describe en el Ejemplo 49, Etapa 9, con 1-fluoro-2-yodobenceno en lugar de 1,3-difluoro-2-yodobenceno) a -10 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (100 mg, 0,17 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (60 mg, 50 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto resultante se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 60 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{16}FN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 439,1; observada 439,0.

Ejemplo 56. 3-(8-Amino-2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



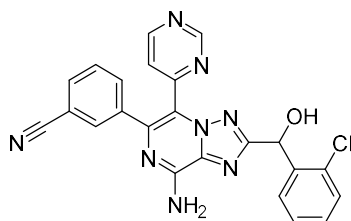
5

Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 55. El producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 60 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetronitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{16}FN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 439,1; observada 439,0.

10

Ejemplo 57. 3-(8-Amino-2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1

15



20

Se agregó el reactivo de Grignard correspondiente (recién preparado con un procedimiento similar a lo que se describe en el Ejemplo 49, Etapa 9, con 1-cloro-2-yodobenceno en lugar de 1,3-difluoro-2-yodobenceno) a -10 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (100 mg, 0,17 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (50 mg, 64 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto resultante se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 45 % en hexanos (20 mL/min) como la fase móvil. El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetronitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{16}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 455,1; observada 455,1.

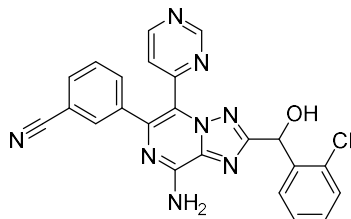
25

30

35

Ejemplo 58. 3-(8-Amino-2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2

5

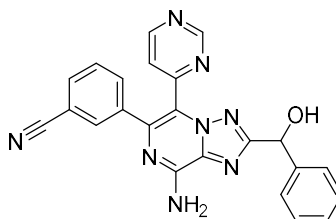


Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el
 10 Ejemplo 57. El producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex
 Lux 5 um Cellulose-4, 21,2x250 mm) y EtOH al 45 % en hexanos (20 mL/min) como la fase
 móvil. El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2,
 acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS
 calculada para $C_{23}H_{16}ClN_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 455,1; observada 455,1.

15

Ejemplo 59. 3-(8-Amino-2-(hidroxi(fenil)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

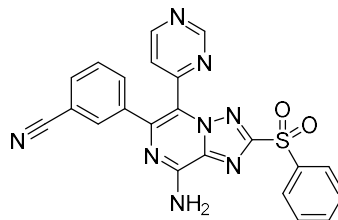
20



Se agregó el cloruro de fenilmagnesio (solución 3 M en éter etílico, 0,17 mL) a -10 °C
 a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-
 25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 0,17 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de
 reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y
 se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El
 material resultante se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó con LC/MS
 30 preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de
 TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 421,2; observada 421,1.

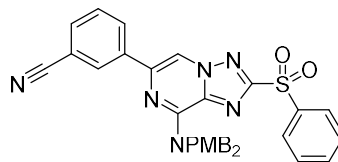
Ejemplo 60. 3-(8-Amino-2-(fenilsulfonil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

35



5

Etapa 1: 3-(8-Amino-2-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

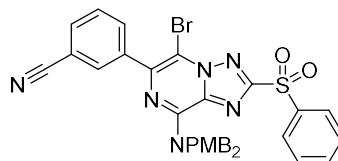


10

Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (33 mg, 0,06 mmol) (de Ejemplo 27, Etapa 4) y benecenosulfonato de sodio (100 mg, 0,6 mmol) en 1 mL de DMSO a 110 °C durante 48 horas, la reacción se inactivó con cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron con columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (18 mg, 50 %), LC-MS calculada para $C_{34}H_{29}N_6O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 617,2; observada 617,2.

15

Etapa 2: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



20

Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (6 mg, 0,032 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(8-amino-2-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 0,032 mmol) en 1 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas antes de purificarse mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (18 mg, 80 %). LC-MS calculada para $C_{34}H_{28}BrN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 695,1; observada 695,2.

25

Etapa 3: 3-(8-Amino-2-(fenilsulfonil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

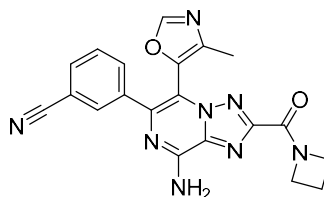
30

Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(fenilsulfonil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,014 mmol), 4-(tributilestanil)pirimidina (11 mg, 0,029 mmol), cloruro de litio (1,0 mg, 0,022 mmol), cloruro de cobre(I) (2,1 mg, 0,022 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (3,3 mg, 2,88 μ mol) en THF (2 mL) a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el solvente orgánico se removió mediante vacío. El producto en bruto se disolvió en 3 mL de TFA y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Luego de la remoción de TFA, se purificó el producto en bruto mediante LC/MS

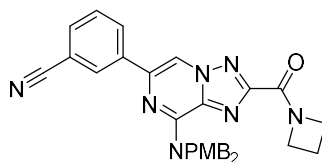
35

preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{15}N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 455,1; observada 455,1.

Ejemplo 61. 3-(8-Amino-2-(azetidina-1-carbonil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

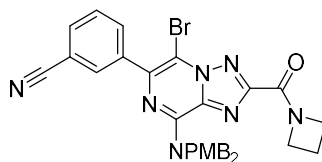


Etapas 1: 3-(2-(Azetidina-1-carbonil)-8-(bis(4-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (99 mg, 0,18 mmol) y azetidina (50 mg, 0,89 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (26 mg, 0,036 mmol) y Na_2CO_3 (57 mg, 0,48 mmol) en 5 mL 1,4-dioxano y 1 mL de agua a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de balón de CO, y la reacción se inactivó con cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron con columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (44 mg, 44 %), LC-MS calculada para $C_{32}H_{30}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 560,2; observada 560,2.

Etapas 2: 3-(2-(Azetidina-1-carbonil)-8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

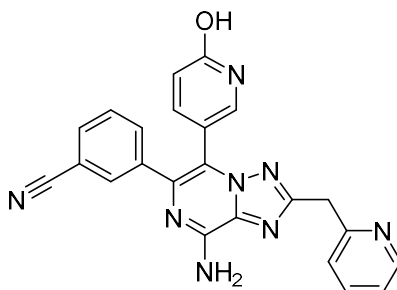


Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (23 mg, 0,125 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(2-(azetidina-1-carbonil)-8-(bis(4-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (40 mg, 0,125 mmol) en 3 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas antes de purificarse mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (50 mg, 100 %). LC-MS calculada para $C_{32}H_{29}BrN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 638,1; observada 638,2.

Etapas 3: 3-(8-Amino-2-(azetidina-1-carbonil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

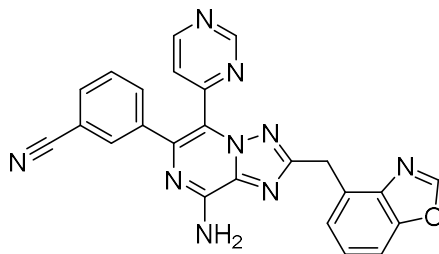
Se agitó una mezcla de 3-(2-(azetidina-1-carbonil)-8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,016 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (7 mg, 0,032 mmol), carbonato de sodio (5 mg, 0,048 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (5 mg, 0,006 mmol) en 4:1 THF/agua (2 mL) a 100 °C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el solvente orgánico se removió mediante vacío. El producto en bruto se disolvió en 3 mL de TFA y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Luego de la remoción de TFA, se purificó el producto en bruto mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{20}H_{17}N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 401,2; observada 401,1.

Ejemplo 62. 3-(8-amino-5-(6-hidroxipiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se purgó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 27, Etapa 7; 10 mg, 0,025 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (10 mg, 0,042 mmol), carbonato de cesio (17,7 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifhenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μmol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μl) y agua (100 μl) con N₂ y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se agregaron MeCN (0,5 mL) y TMSCl (0,5 mL), la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos antes de concentrarla y purificarla mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{23}H_{17}N_8O$ (M+H)⁺: 421,1, observada 421,2.

Ejemplo 63. 3-(8-amino-2-(benzo[d]oxazol-4-ilmetil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



5

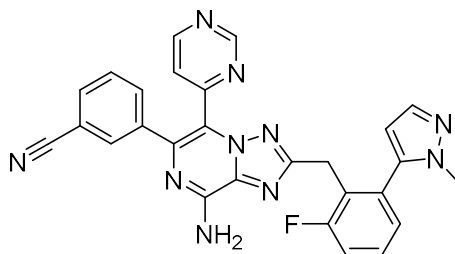
10

15

Se purgó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(bromometil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 32, Etapa 5; 10 mg, 0,022 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (11 mg, 0,044 mmol), carbonato de cesio (17,7 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μ mol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μ l) y agua (100 μ l) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se agregó TFA (1 mL). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos antes de concentrarla y purificarla mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{16}N_9O$ ($M+H$)⁺: 446,1, observada 446,1.

Ejemplo 64. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

20



25

30

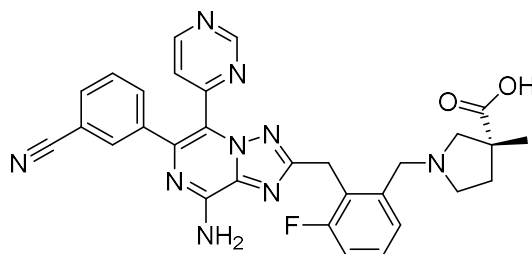
Se purgó una mezcla de 3-(8-amino-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 30, Etapa 3; 10 mg, 0,022 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,2 mg, 0,044 mmol), carbonato de cesio (17,7 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μ mol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μ l) y agua (100 μ l) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{20}N_{10}F$ ($M+H$)⁺: 503,2, observada 503,1.

35

Ejemplo 65. Ácido (R)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico

5



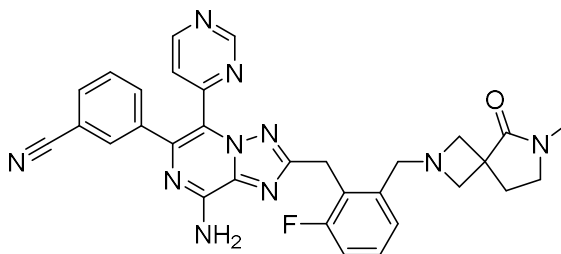
10

Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con ácido (R)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{30}H_{27}N_9O_2F$ (M+H)⁺: m/z = 564,2; observada 564,2.

15

Ejemplo 66. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((6-metil-5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

20



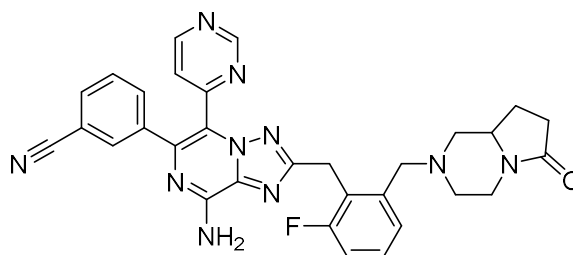
25

Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con ácido 6-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-5-ona en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ (M+H)⁺: m/z = 575,2; observada 575,2.

30

Ejemplo 67. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

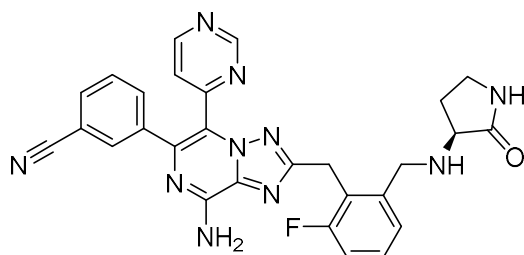
35



Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona en lugar de ácido (S)-pirrolidina-

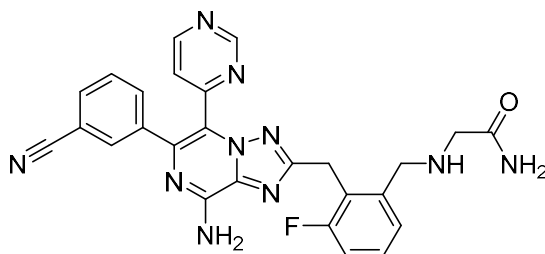
3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{31}H_{28}N_{10}OF$ (M+H)⁺: m/z = 575,2; observada 575,2.

Ejemplo 68. (S)-3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



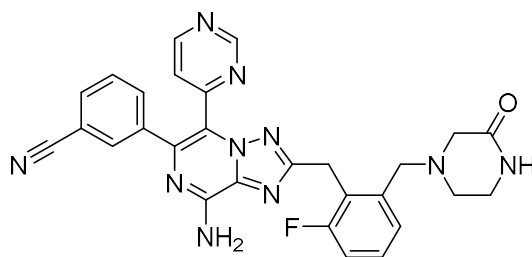
Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con (S)-3-aminopirrolidin-2-ona en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{24}N_{10}OF$ (M+H)⁺: m/z = 535,2; observada 535,2.

Ejemplo 69. 2-((2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)amino)acetamida



Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con 2-aminoacetamida en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{22}N_{10}OF$ (M+H)⁺: m/z = 509,2; observada 509,2.

Ejemplo 70. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((3-oxopiperazin-1-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



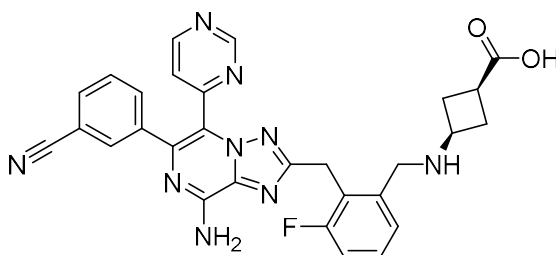
5

10

Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con piperazin-2-ona en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{24}N_{10}OF$ (M+H)⁺: m/z = 535,2; observada 535,2.

Ejemplo 71. Ácido (1S,3S)-3-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)amino)ciclobutano-1-carboxílico

15



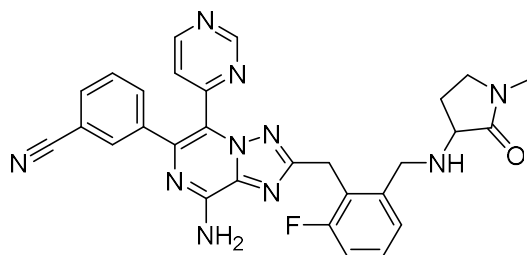
20

25

Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con ácido (1s,3s)-3-aminociclobutano-1-carboxílico en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{25}N_9O_2F$ (M+H)⁺: m/z = 550,2; observada 550,2.

Ejemplo 72. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

30

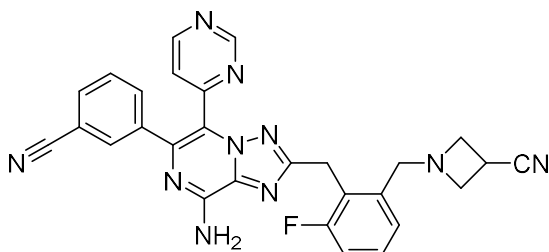


35

Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2,

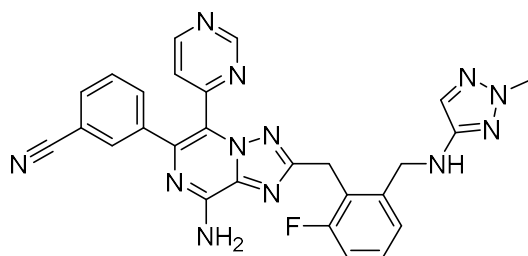
acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{29}H_{26}N_{10}OF$ ($M+H$)⁺: m/z = 549,2; observada 549,2.

Ejemplo 73. 1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)azetidina-3-carbonitrilo



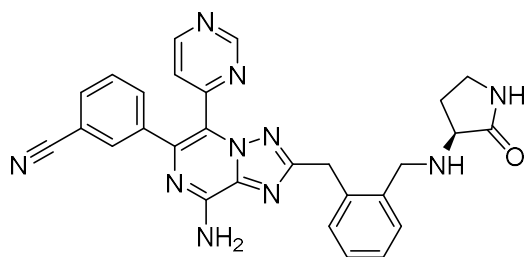
Se preparó el compuesto del título con procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 30 con azetidina-3-carbonitrilo en lugar de ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{22}N_{10}F$ ($M+H$)⁺: m/z = 517,2; observada 517,2.

Ejemplo 74. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

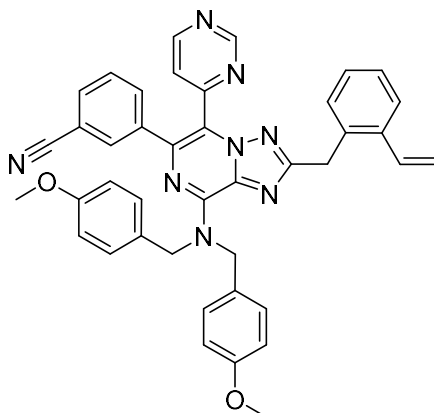


Se agregaron 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (4,0 mg, 0,04 mmol) y luego, TFA (4 μ L, 0,08 mmol) a una solución de 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 30, etapa 5; 10 mg, 0,02 mmol) en DCM (0,5 mL). Después de 1 h, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,5 mg, 0,04 mmol) a la reacción. La reacción se agitó durante la noche y la mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{22}FN_{12}$ ($M+H$)⁺: 533,2 observada 533,2.

Ejemplo 75. (S)-3-(8-amino-2-(2-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

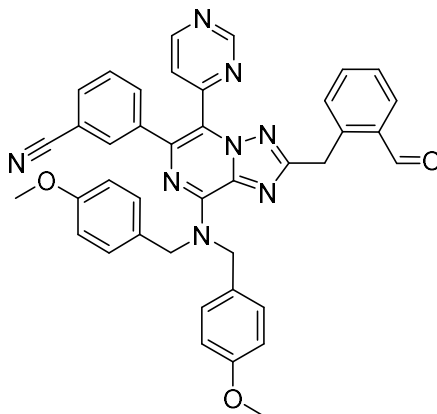


Etapa 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-(pirimidin-4-il)-2-(2-vinilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 41, etapa 3; 149 mg, 0,22 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (68 mg, 0,44 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (17 mg, 21,6 μ mol) y K_3PO_4 (94 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL)/agua (0,8 mL) a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{41}H_{35}N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 671,3; observada 671,2.

Etapa 2: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



5

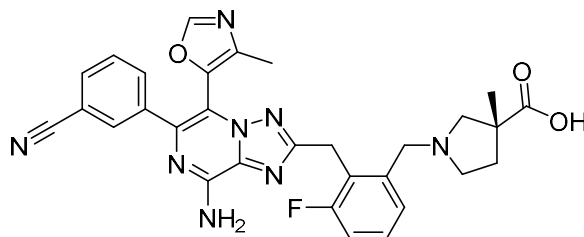
10 Se agregó tetróxido de osmio 0,157 M en agua (0,02 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-(pirimidin-4-il)-2-(2-vinilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (60 mg, 0,089 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL). Después de 2 minutos, se agregó peryodato de sodio (86 mg, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora antes de inactivarla con Na₂S₂O₃ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. La
15 fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₄₀H₃₃N₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 673,3; observada 673,3.

Etapa 3: (S)-3-(8-amino-2-(2-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

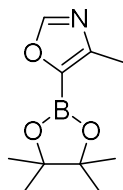
20 Se agregó ácido (S)-3-aminopirrolidin-2-ona (4,1 mg, 0,04 mmol) y luego ácido acético (4 µL, 0,08 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (13,4 mg, 0,02 mmol) en DCM (0,5 mL). Después de 1 h, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,5 mg, 0,04 mmol) a la reacción. La reacción se agitó durante la noche y la mezcla se
25 concentró. Luego, se agregaron 0,5 mL de TFA a la mezcla y esta se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₈H₂₅N₁₀O (M+H)⁺: 517,2 observada 517,2.

30 **Ejemplo 76. Ácido (R)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico**

35

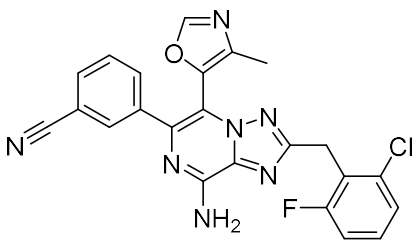


Etapa 1: 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol



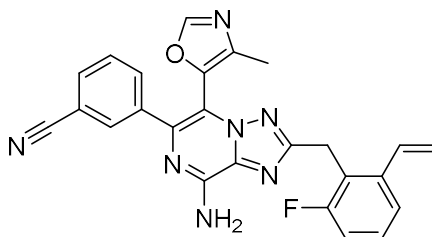
Se agregaron dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (0,221 g, 0,393 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (0,211 g, 0,787 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,841 ml, 11,80 mmol) a una solución de 4-metiloxazol (0,654 g, 7,87 mmol) en heptano (3 mL) y Et₂O (1 mL). Entonces, se evacuó el vial a vacío elevado y se volvió a llenar con nitrógeno. La reacción se agitó durante la noche, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite incoloro. LC-MS calculada para C₁₀H₁₇BNO₃ (M+H)⁺: m/z = 210,1; observada 128,0 (como el ácido borónico correspondiente).

Etapa 2: 3-(8-amino-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se purgó una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 30, Etapa 2; 500 mg, 1,09 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (274 mg, 1,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (126 mg, 0,11 mmol) y Cs₂CO₃ (712 mg, 2,185 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (200 µl) con N₂ y se calentó a 95 °C durante 7 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco. LCMS calculada para C₂₃H₁₆N₇OCIF (M+H)⁺: 460,1, observada 460,1.

Etapa 3: 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-vinilbencil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



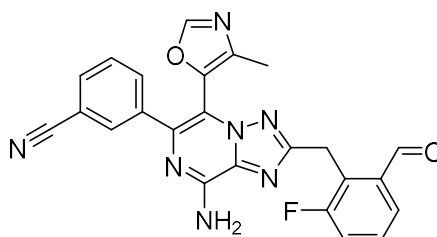
5

10

Se agitó una mezcla de 3-(8-amino-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (101 mg, 0,22 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (68 mg, 0,44 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (17 mg, 21,6 μ mol) y K_3PO_4 (94 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,4 mL) a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite incoloro. LC-MS calculada para $C_{25}H_{19}FN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 452,1; observada 452,2.

15

Etapas 4: 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



20

25

Se agregó tetróxido de osmio 0,157 M en agua (0,02 mmol) a una solución de 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-vinilbencil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (40 mg, 0,089 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL). Después de 2 minutos, se agregó peryodato de sodio (86 mg, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora antes de inactivarla con $Na_2S_2O_3$ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{24}H_{17}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 454,1; observada 454,1

30

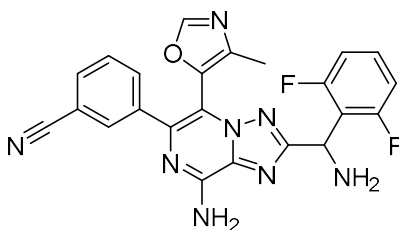
Etapas 5: Ácido (R)-1-(2-((8-amino-6-(3-cianofenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico

35

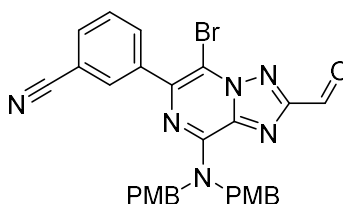
Se agregaron ácido (R)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (4,8 mg, 0,04 mmol) y luego ácido acético (4 μ L, 0,08 mmol) a una solución de 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (0,5 mL). Después de 1 h, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,5 mg, 0,04 mmol) a la reacción. La reacción se agitó durante la noche y la mezcla se concentró y se purificó

mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{30}H_{28}FN_8O_3$ (M+H)⁺: 567,2 observada 567,2.

Ejemplo 77. 3-(8-amino-2-(amino(2,6-difluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

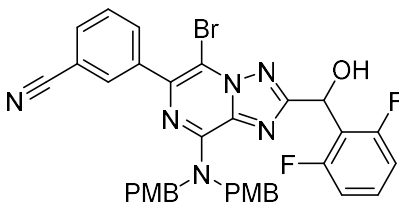


Etapas 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 32, Etapa 2; 174 mg, 0,3 mmol), óxido de osmio(VIII) (3 mg en 0,3 mL de agua, 0,015 mmol) y peryodato de sodio (292 mg, 1,36 mmol) en THF/agua (1:1, 6 mL) a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{29}H_{24}N_6O_3Br$ (M+H)⁺: m/z = 583,1; observada 583,1.

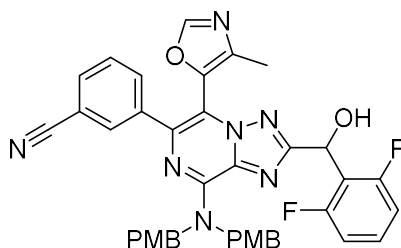
Etapas 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Preparación del reactivo de Grignard: Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio (296 µl, 2 M) a -10 °C a una solución de 1,3-difluoro-2-yodobenceno (142 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se usó directamente en la etapa siguiente.

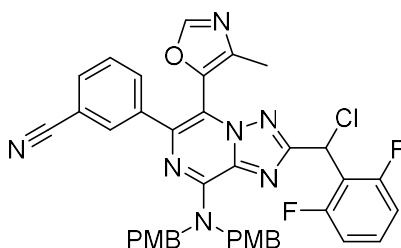
Se agregó el reactivo de Grignard recién preparado de la etapa anterior a -10 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (120 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (4 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado como una mezcla racémica. LC-MS calculada para $C_{35}H_{28}N_6O_3BrF_2$ (M+H)⁺: m/z = 697,1; observada 697,1.

Etapa 3: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se purgó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (382 mg, 0,55 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (137 mg, 0,65 mmol), díciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosiino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (17 mg, 21,6 μmol) y Cs_2CO_3 (356 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (200 μl) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 7 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite incoloro. LCMS calculada para $C_{39}H_{32}N_7O_4F_2$ (M+H)⁺: 700,2, observada 700,2.

Etapa 4: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(cloro(2,6-difluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

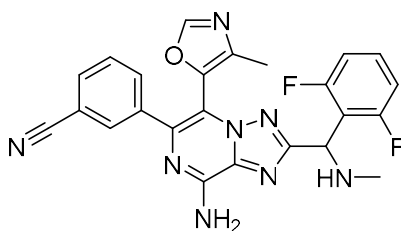


Se agregó cloruro de tionilo (105 μl, 1,435 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (201 mg, 0,29 mmol) en 2 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas, se concentró y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna. LC-MS calculada para $C_{39}H_{31}N_7O_3ClF_2$ (M+H)⁺: m/z = 718,2; observada 718,2.

Etapla 5: 3-(8-amino-2-(amino(2,6-difluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

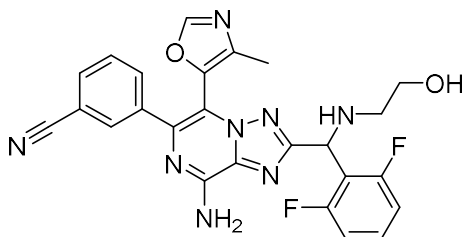
Se agregó solución de amoníaco (1 mL) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(cloro(2,6-difluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (40 mg, 0,084 mmol) en 1 mL de DMSO. La mezcla se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 10 horas antes de diluirla con agua y extraerla con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (AM-1) y sistema de solvente de EtOH 45 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₁₇F₂N₈O (M+H)⁺: m/z = 459,1; observada 459,0.

Ejemplo 78. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(metilamino)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 77 con metilamina (solución de THF 2 M) en lugar de solución de amoníaco en la etapa 5. Además, la reacción de reemplazo se llevó a cabo a 70 °C durante 1 hora con 2 equivalentes de K₂CO₃. Luego de la desprotección, el producto racémico se separó con HPLC quiral con una columna quiral (C2) y sistema de solvente de EtOH 30 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₁₉F₂N₈O (M+H)⁺: m/z = 473,2; observada 473,2.

Ejemplo 79. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)((2-hidroxietil)amino)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



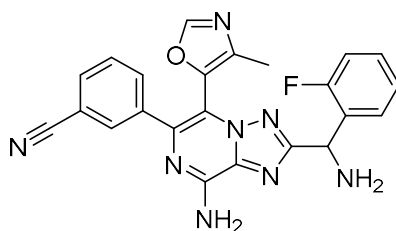
5

Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 77 con 2-aminoetan-1-ol en lugar de solución de amoníaco en la etapa 5. Además, la reacción de reemplazo se llevó a cabo a 70 °C durante 1 hora con 2 equivalentes de K₂CO₃. Luego de la desprotección, la mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₂₁N₈O₂F₂(M+H)⁺: m/z = 503,2; observada 503,2.

10

Ejemplo 80. 3-(8-amino-2-(amino(2-fluorofenil)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ilbenzonitrilo

15



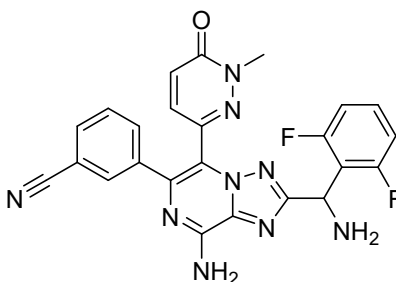
20

Se preparó el compuesto del título mediante procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 77 con 1-fluoro-2-yodobenceno en lugar de 1,3-difluoro-2-yodobenceno en la etapa 2. La mezcla de reacción final se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₁₈N₈OF (M+H)⁺: m/z = 441,1; observada 441,2.

25

Ejemplo 81. 3-(8-amino-2-(amino(2,6-difluorofenil)metil)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

30

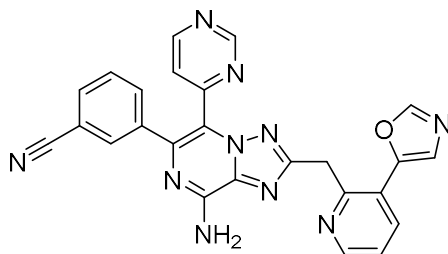


35

El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el

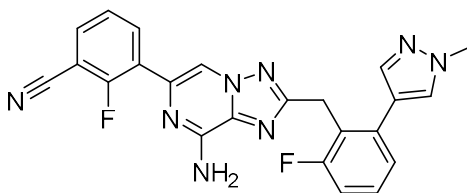
Ejemplo 77 con 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazin-3(2H)-ona en lugar de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en la etapa 3. La mezcla de reacción final se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{18}N_9OF_2$ (M+H)⁺: m/z = 486,1; observada 486,2.

Ejemplo 82. 3-(8-amino-2-((3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 122 con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en la etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{17}N_{10}O$ (M+H)⁺: m/z = 473,1; observada 473,2.

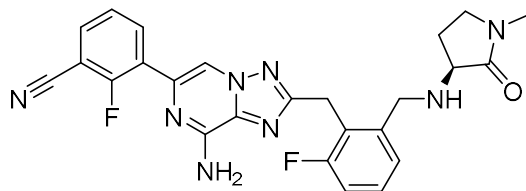
Ejemplo 83. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



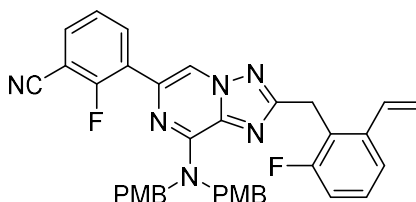
Se purgó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (13 mg, 0,022 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,5 mg, 0,044 mmol), carbonato de cesio (17,7 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μmol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μl) y agua (100 μl) con N₂ y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se disolvió en TFA (1 mL), y se agitó a 100 °C durante 20 minutos. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el

producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}F_2N_8$ (M+H)⁺: m/z = 443,1; observada 443,2.

Ejemplo 84. (S)-3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

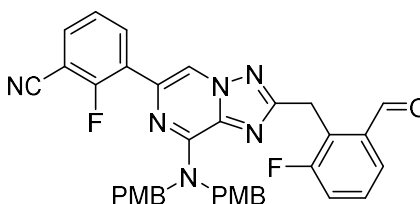


Etapas 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-fluoro-6-vinilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 99, etapa 4; 70 mg, 0,11 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (34 mg, 0,22 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (8,5 mg, 10,8 μ mol) y K_3PO_4 (47 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,4 mL) a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $C_{37}H_{31}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 629,2; observada 629,3.

Etapas 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



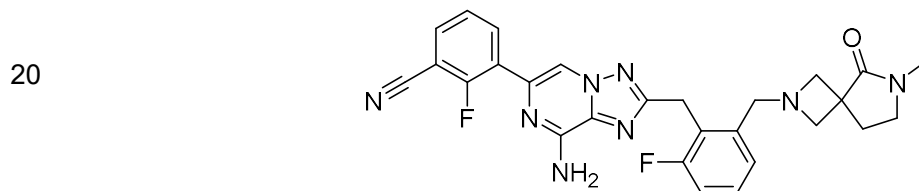
Se agregó tetróxido de osmio 0,157 M en agua (0,02 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-fluoro-6-vinilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (56 mg, 0,089 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL). Después de 2 minutos, se agregó peryodato de sodio (86 mg, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C

durante 1 hora antes de inactivarla con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 631,2; observada 631,1.

5 **Etapas 3:** (S)-3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

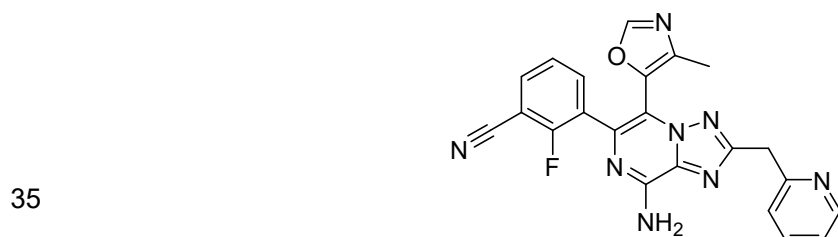
Se agregó (S)-3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (4,6 mg, 0,04 mmol) y luego ácido acético (4 μL , 0,08 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-fluoro-6-formilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (0,5 mL). Después de 1 h, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,5 mg, 0,04 mmol) a la reacción. La reacción se agitó durante la noche y la mezcla se concentró. Luego, se agregaron 0,5 mL de TFA a la mezcla y esta se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{OF}_2$ (M+H)⁺: 489,2 observada 489,2.

Ejemplo 85. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-((6-metil-5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



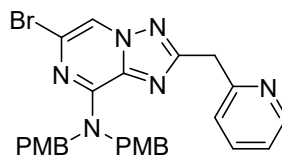
El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 84 con 6-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-5-ona en lugar de (S)-3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona en la etapa 3. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{OF}_2$ (M+H)⁺: m/z = 515,2; observada 515,2.

30 **Ejemplo 86. 3-(8-amino-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo**



Etapa 1: 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina

5



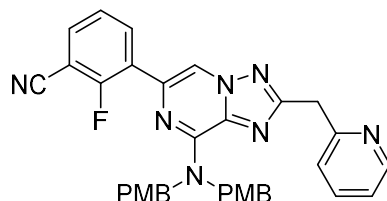
10

Se agregó 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-ilo (400 mg, 0,62 mmol), seguido de DIEA (0,65 ml, 3,72 mmol) a un matraz con ácido 2-(piridin-2-il)acético (164 mg, 1,2 mmol), HATU (708 mg, 1,9 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Luego de 6 horas de agitación a temperatura ambiente, LCMS demostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 545,1; observada 545,2.

15

Etapa 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

20



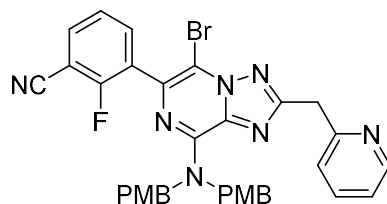
25

Se evacuó un matraz que contenía 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina (108 mg, 0,2 mmol), ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (49,7 mg, 0,35 mmol), Cs_2CO_3 (134 mg, 0,41 mmol), Pd-tetrakis (23 mg, 0,02 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) al vacío y se volvió a rellenar con N_2 (se repitió tres veces). La mezcla se calentó a 100 °C durante 8 horas. LCMS demostró que la reacción se completó totalmente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 586,2; observada 586,2.

30

Etapa 3: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

35



5

Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (46 mg, 0,25 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (146 mg, 0,25 mmol) en 3 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas antes de concentrarse y purificarse mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{34}H_{28}FBrN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 664,1; observada 664,2.

10

Etapas 4: 3-(8-amino-5-(4-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

15

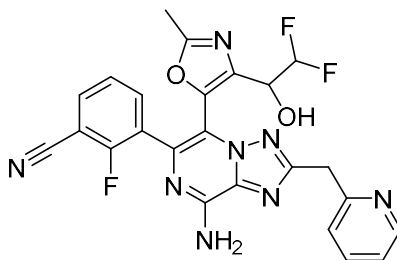
Se purgó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (15 mg, 0,022 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (Ejemplo 76, etapa 1; 9,1 mg, 0,044 mmol), carbonato de cesio (17,7 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μ mol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μ l) y agua (100 μ l) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró, luego se agregaron 0,5 mL de TFA a la mezcla y la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{16}N_8OF$ (M+H)⁺: 427,1, observada 427,1.

20

25

Ejemplo 87. 3-(8-amino-5-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-2-metiloxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

30

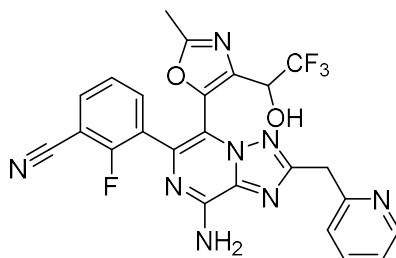


El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo que se describe para el Ejemplo 86 con 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoroetil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazole (Ejemplo 35, etapa 3) en lugar de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en la etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado

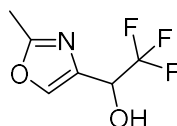
35

como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{18}N_8O_2F_3$ (M+H)⁺: m/z = 507,1; observada 507,2.

Ejemplo 88. 3-(8-amino-5-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

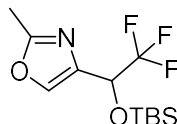


Etapas 1: 2,2,2-trifluoro-1-(2-metiloxazol-4-il)etan-1-ol



Se agregó trimetil(trifluorometil)silano (797 μ l, 5,40 mmol) gota a gota seguido de la adición de CsF (820 mg, 5,40 mmol) a una solución de 2-metiloxazol-4-carbaldehído (300 mg, 2,70 mmol) en THF seco (10 ml). Luego de 30 minutos de agitación, se agregó TBAF (solución de THF 1 M, 2,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de inactivarse con NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl saturada, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto como un aceite marrón, el cual se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_6H_7F_3NO_2$ (M+H)⁺: m/z = 182,0; observada 182,0.

Etapas 2: 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiloxazol

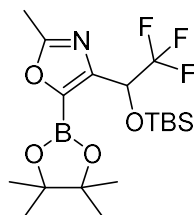


En un matraz de fondo redondo secado con una llama y equipado con un agitador magnético, se trató una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-metiloxazol-4-il)etan-1-ol (1,24 g, 6,87 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente con terc-butilclorodimetilsilano (1,13 g, 6,88 mmol) seguido de imidazol (0,47 g, 6,87 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez que se completó, se agregó agua para inactivar la reacción. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se removió el solvente a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{12}H_{21}F_3NO_2Si$ ($M+H$)⁺: m/z = 296,1; observada 296,1.

Etapas 3: 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol

5



10 Se colocaron dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (60 mg, 0,09 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (834 mg, 3,0 mmol) y pentano (4,0 mL) en un matraz de fondo redondo secado a llama y equipado con un agitador magnético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se agregó 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (48 mg, 0,18 mmol) a esta mezcla y la reacción se agitó durante 20 minutos adicionales. Se
15 agregó 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metiloxazol (708 mg, 2,4 mmol) disuelto en Et_2O (4 mL) a la mezcla catalizadora activa. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se removió el solvente a presión reducida y el material en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para el ácido borónico correspondiente $C_{12}H_{22}BF_3NO_4Si$ ($M+H$)⁺: m/z = 340,2; observada 340,1.

20

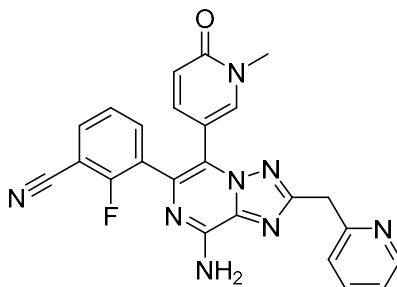
Etapas 4: 3-(8-amino-5-(2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

Se purgó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 86, etapa 3; 15 mg, 0,022 mmol), 4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (18 mg, 0,044 mmol), carbonato de cesio (17,7 mg, 0,116 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (2,26 mg, 2,88 μ mol) (XPhos Pd G2) en 1,4-dioxano (500 μ l) y agua (100 μ l) con N_2 y se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró, luego se
25 agregaron 0,5 mL de TFA a la mezcla y la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{17}N_8O_2F_4$ ($M+H$)⁺: 525,1, observada 525,1.

30

35 **Ejemplo 89. 3-(8-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo**

5

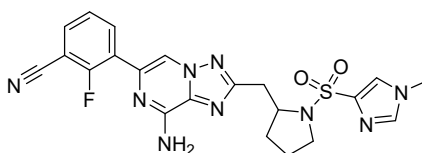


10

El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 86 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona en lugar de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol en la etapa 4. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{18}N_8OF$ (M+H)⁺: m/z = 453,1; observada 453,2.

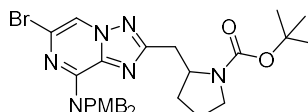
15

Ejemplo 90. 3-(8-amino-2-((1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



20

Etapas 1: 2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



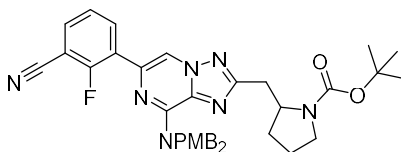
25

30

Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,980 mL, 5,58 mmol) gota a gota a una solución de 2,4,6-trimetilbencenesulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-io (1,80 g, 2,79 mmol), ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)acético (704 mg, 3,07 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU, 1,35 g, 4,19 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 50 g) con elución con 0-50 % EtOAc/hexano para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{31}H_{38}BrN_6O_4^+$ (M+H)⁺: m/z = 637,2, 639,2; observada: 637,3, 639,3.

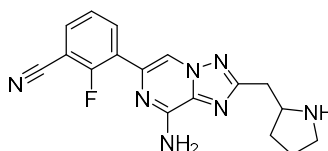
35

Etapas 2: 2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se calentó una mezcla de 2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 1,88 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2) (0,148 g, 0,188 mmol), carbonato de sodio (0,299 g, 2,82 mmol) y ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (0,310 g, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (17 ml)/agua (1,7 ml) en un vial de 40 mL a 90 °C overnight. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos se secaron Na_2SO_4 anhidro) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 50 g) con elución con 0–50 % EtOAc/hexano para obtener el producto. LCMS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{FN}_7\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 678,3$; observada: 678,4.

Etap 3: 3-(8-amino-2-(pirrolidin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



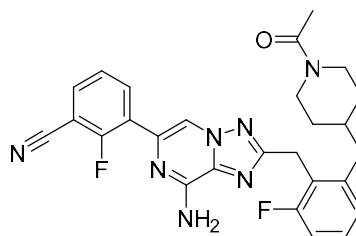
Se calentó una mezcla de 2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, 1,67 mmol) en TFA (30 mL) a 70 °C durante 1 hora. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, se evaporó TFA y el residuo se diluyó con NaOH 1 N (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y se concentraron a presión reducida para obtener el producto sin purificación adicional. LCMS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_7^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 338,1$; observada: 338,1.

Etap 4: 3-(8-amino-2-((1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-(8-amino-2-(pirrolidin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (14 mg, 0,043 mmol) y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (6,0 mg, 0,033 mmol) y trietilamina (14 μL , 0,099 mmol) en DCM (0,25 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_9\text{O}_2\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 482,1$; observada: 482,0.

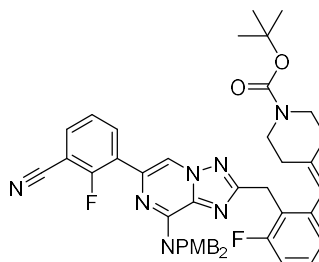
Ejemplo 91. 3-(2-(2-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-6-fluorobencil)-8-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

5



10 *Etapa 1: 4-(2-((8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

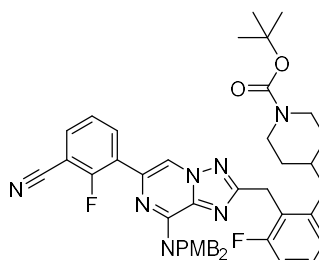
15



Se enjuagó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (193 mg, 0,303 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), XPhos Pd G2 (23,84 mg, 0,030 mmol), fosfato de potasio (193 mg, 0,909 mmol) y 4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (98,1 mg, 0,303 mmol) en 1,4-dioxano (2,75 mL)/agua (0,550 mL) en un vial de 40 mL con nitrógeno durante alrededor de 2 minutos y se calentó a 120 °C durante 3 horas. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 50 g) con elución con 0–100 % EtOAc/hexano para obtener el producto. LCMS calculada para C₄₆H₄₆F₂N₇O₄⁺ (M+H)⁺: m/z = 798,4; observada: 798,4.

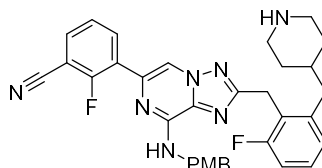
30 *Etapa 2: 4-(2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

35



Se agitó una mezcla de 4-(2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (151 mg, 0,188 mmol) y Pd(OH)₂/C (20 % en peso, 26 mg, 0,038 mmol) en MeOH (2 mL)/DCM (1,000 mL)) en un vial de 20 mL a temperatura ambiente en un balón de H₂ durante la noche. La mezcla resultante se filtró, se concentró a presión reducida y se utilizó sin purificación adicional. LCMS calculada para C₄₆H₄₈F₂N₇O₄⁺ (M+H)⁺: m/z = 800,4; observada: 800,5.

Etapa 3: 2-fluoro-3-(2-(2-fluoro-6-(piperidin-4-ilmetil)bencil)-8-((4-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

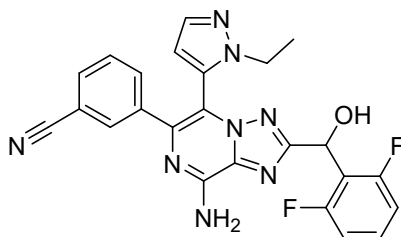


Se agregó TFA (5,0 mL) gota a gota a una solución de 4-(2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorobencil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,163 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se transfirió a un embudo separado con DCM y se agregó NaOH 1 N (alrededor de 200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se concentraron a presión reducida y se utilizaron sin purificación adicional. LCMS calculada para C₃₃H₃₂F₂N₇O⁺ (M+H)⁺: m/z = 580,3; observada: 580,3.

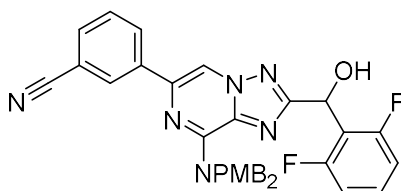
Etapa 4: 3-(2-(2-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-6-fluorobencil)-8-((4-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

Se agregó trietilamina (10,5 µL, 0,0750 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-(2-(2-fluoro-6-(piperidin-4-ilmetil)bencil)-8-((4-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (14 mg, 0,025 mmol) y cloruro de acetilo (25 µL, 0,025 mmol, 1 M en DCM) en DCM (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se concentró a presión reducida. Se agregó TFA (0,5 mL) al residuo con agitación a 70 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LCMS calculada para C₂₇H₂₆F₂N₇O⁺ (M+H)⁺: m/z = 502,2; observada: 502,1.

Ejemplo 92. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1

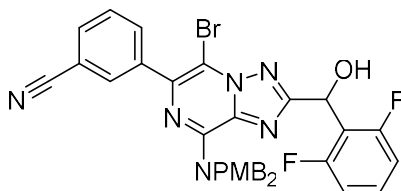


Etapa 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó una solución de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M, 2,3 mL, 3,0 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 1,3-difluoro-2-yodobenceno (0,822 g, 3,42 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,432 g, 0,856 mmol) (de Ejemplo 40, etapa 1) en THF (2 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuosa saturada y se diluyó con DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,301 g, 57 %). LC-MS calculada para C₃₅H₂₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 619,2; observada 619,2.

Etapa 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

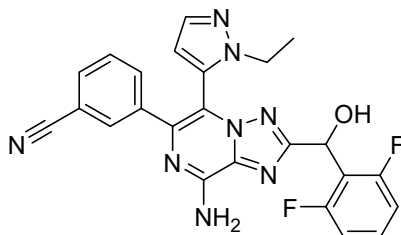


Se agregó una solución de NBS (0,087 g, 0,487 mmol) en DCM (2 mL) gota a gota a 0 °C a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,301 g, 0,487 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,339 g, 99 %). LC-MS calculada para C₃₅H₂₈BrF₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 697,1; observada 697,1.

Etapas 3: 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

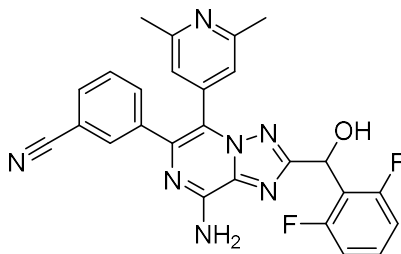
Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,320 g, 1,51 mmol) a una solución de 3-(8-bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,210 g, 0,301 mmol), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,267 g, 1,20 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,071 g, 0,090 mmol) en dioxano (2,50 mL) y agua (0,50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (5 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se basificó mediante adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (110 mg, 77 %) como una mezcla racémica. Entonces, el producto se separó mediante SFC quiral con una columna quiral (ES Industries ChromegaChiral CC4) y sistema de solvente de MeOH 25 % en CO₂ (85 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₁₉F₂N₈O (M+H)⁺: m/z = 473,2; observada 473,2.

Ejemplo 93. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 92. El producto se separó mediante SFC quiral con una columna quiral (ES Industries ChromegaChiral CC4) y sistema de solvente de MeOH 25 % en CO₂ (85 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₁₉F₂N₈O (M+H)⁺: m/z = 473,2; observada 473,2.

Ejemplo 94. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



5

10

15

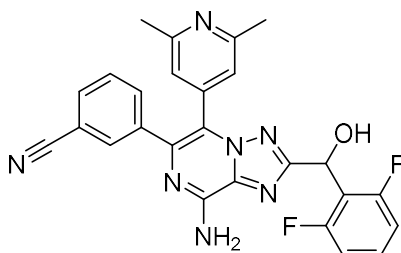
20

25

Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,472 g, 2,23 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,518 g, 0,638 mmol) (de ejemplo 92, etapa 2), 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,346 g, 1,48 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,058 g, 0,074 mmol) en dioxano (3,0 mL) y agua (0,60 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (5 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se basificó mediante adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (257 mg, 72 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-2, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 35 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₂₀F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 484,2; observada 484,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 4H), 7,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,51 (s, 6H).

Ejemplo 95. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2

30



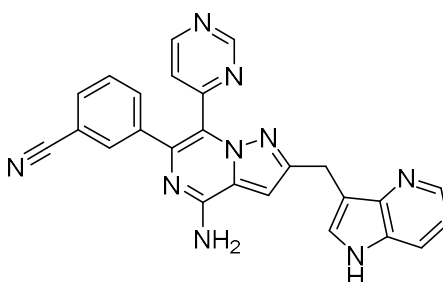
35

Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el

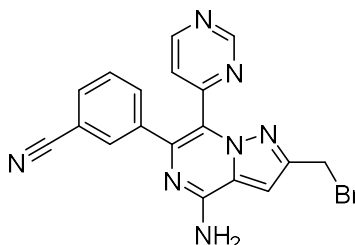
Ejemplo 94. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-2, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 35 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA.

5 LC-MS calculada para $C_{26}H_{20}F_2N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 484,2; observada 484,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 4H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,51 (s, 6H).

Ejemplo 96. 3-(2-((1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)metil)-4-amino-7-(pirimidin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Etapa 1: 3-(4-amino-2-(bromometil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



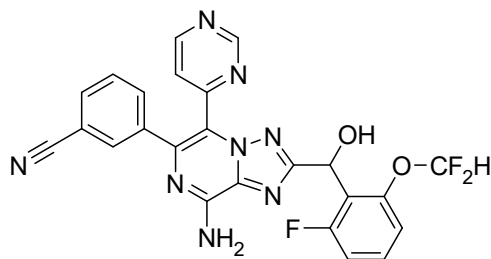
25 Se agregó PBr_3 (1,14 g, 4,19 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 3-(4-amino-2-(hidroximetil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,48 g, 1,40 mmol) (de Ejemplo 13, etapa 2) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó rápidamente a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice (0 a 100 % acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto deseado (0,48 g, 84 %). LC-MS calculada para $C_{18}H_{13}BrN_7$ ($M+H$)⁺: m/z = 406,0; observada 406,1.

Etapa 2: 3-(2-((1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)metil)-4-amino-7-(pirimidin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

35 Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,024 g, 0,111 mmol) a una solución de 3-(4-

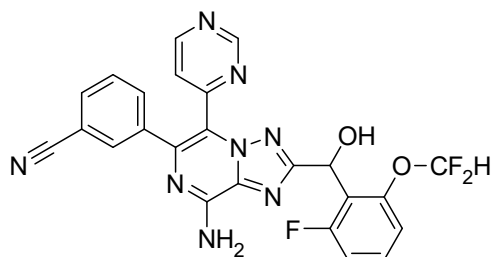
amino-2-(bromometil)-7-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,015 g, 0,037 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (0,029 g, 0,074 mmol), y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,006 g, 0,007 mmol) en dioxano (0,3 mL) y agua (0,06 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (0,3 ml) y THF (0,3 ml). Se agregó NaOH (25 mg) al vial y este se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 ml) y se purificó con prep-LCMS (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₁₈N₉ (M+H)⁺: m/z = 444,2; observada 444,2.

Ejemplo 97. 3-(8-amino-2-((2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



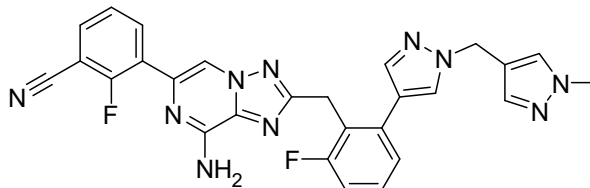
Se agregó cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (0,2 ml, solución 1,3 M) a -10 °C a una solución de 1-(difluorometoxi)-3-fluoro-2-yodobenceno (74 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de agregar una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 0,034 mmol) (de Ejemplo 49, etapa 8) en THF (0,2 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con solución de cloruro de amonio (1 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (16 mg, 94 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 45 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₄H₁₆F₃N₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 505,1; observada 505,1.

Ejemplo 98. 3-(8-amino-2-((2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2

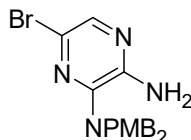


Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 97. El producto racémico se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-4, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 45 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{16}F_3N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 505,1; observada 505,1.

Ejemplo 99. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



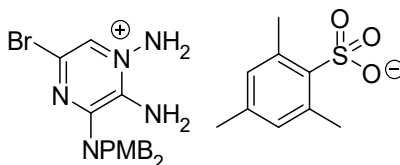
Etapas 1: 6-bromo- N^2,N^2 -bis(4-metoxibencil)pirazina-2,3-diamina



Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (8,18 ml, 46,5 mmol) a una suspensión agitada de 3,5-dibromopirazin-2-amina (6 g, 23,25 mmol) y bis(4-metoxibencil)amina (6,72 g, 25,6 mmol) en *n*-butanol (23,25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró para remover el exceso de 3,5-dibromopirazin-2-amina. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 330 g) con elución con 0-50 % EtOAc/hexano para obtener el producto como un aceite marrón muy viscoso (6,282 g, 77 % de rendimiento). LC-MS calculada para

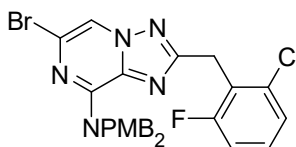
$C_{20}H_{22}BrN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 429,1; observada 429,4.

Etapla 2: 2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-io



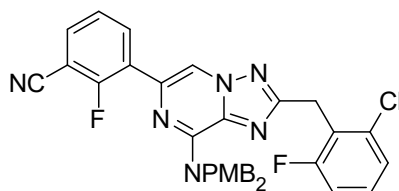
Se agregó 6-bromo-*N*²,*N*²-bis(4-metoxibencil)pirazina-2,3-diamina (16,1 g, 37,5 mmol) a una solución de *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (8,88 g, 41,3 mmol) (de Ejemplo 14, etapa 2) en diclorometano (300 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (elución con un gradiente de 0-100 % acetato de etilo en hexanos y luego 0-20 % metanol en DCM) para obtener el producto deseado (16 g, 66 %). LC-MS calculada para $C_{20}H_{23}BrN_5O_2$ (M-C₉H₁₁O₃S)⁺: m/z = 444,1; observada 444,1.

Etapla 3: 6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-amina



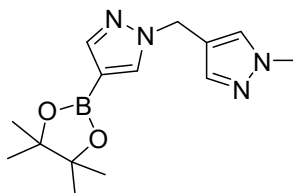
Se agregó clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (0,36 g, 1,86 mmol) a una solución de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-io (2,5 g, 3,88 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (7,52 g, 58,2 mmol) y ácido 2-(2-cloro-6-fluorofenil)acético (2,93 g, 15,5 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió a presión reducida y el residuo en bruto se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se filtraron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática produjo el producto deseado (1,34 g, 58 %). LC-MS calculada para $C_{28}H_{25}BrClFN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 596,1; observada 596,1.

Etapla 4: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



5 Se agregó tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0,39 g, 0,38 mmol) a una solución de 6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-amina (1,34 g, 2,25 mmol), 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,72 g, 2,92 mmol), fosfato de potasio tribásico (1,43 g, 6,73 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml). Se burbujeó la mezcla de reacción con gas nitrógeno durante cinco minutos, se selló y se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida y el residuo en bruto se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se filtraron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática produjo el producto deseado (0,886 g, 62 %). LC-MS calculada para C₃₅H₂₈ClF₂N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 637,2; observada 637,2.

Etapas 5: 1-metil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)-1H-pirazol



20 Se colocaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,5 g, 2,58 mmol), bromhidrato de 4-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol (0,660 g, 2,58 mmol), carbonato de cesio (2,52 g, 7,73 mmol) y DMF (6,44 ml) en un vial. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. El solvente se removió y el residuo en bruto se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se filtraron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. El material en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,74 g, 99 %). LC-MS calculada para C₁₄H₂₂BN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 289,2; observada 289,1.

Etapas 6: 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

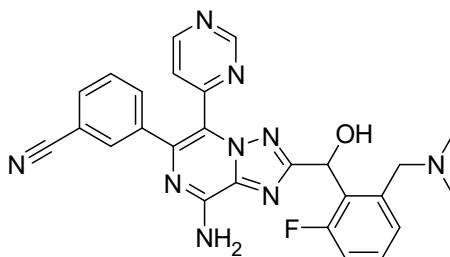
35 Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,010 g, 0,047 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-

fluorobenzonitrilo (0,010 g, 0,016 mmol), 1-metil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil)-1*H*-pirazolo (0,009 g, 0,031 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,002 g, 0,003 mmol) en dioxano (0,3 mL) y agua (0,06 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora.

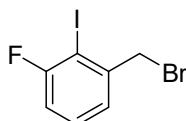
5 Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (4 ml) y se purificó con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para

10 obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₇H₂₁F₂N₁₀ (M+H)⁺: m/z = 523,2; observada 523,2.

Ejemplo 100. 3-(8-amino-2-((2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



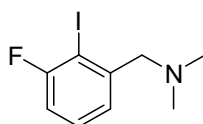
Etapas 1: 1-(bromometil)-3-fluoro-2-yodobenceno



Se colocaron (3-fluoro-2-yodofenil)metanol (0,445 g, 1,766 mmol), tetrabromuro de carbono (0,703 g, 2,119 mmol), trifenilfosfino (0,556 g, 2,119 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,617 ml, 3,53 mmol) y diclorometano (17,66 ml) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el solvente y el

30 residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto deseado (0,554 g, 99 %).

Etapas 2: 1-(3-fluoro-2-yodofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



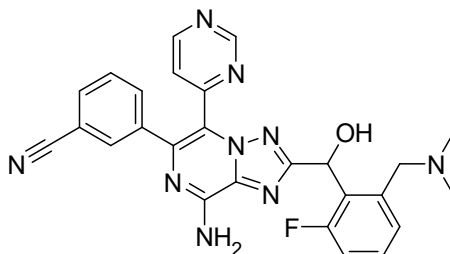
Se colocaron 1-(bromometil)-3-fluoro-2-yodobenceno (0,554 g, 1,77 mmol),

diclorometano (17 ml) y una solución de dimetilamina (4,41 ml, 2 M en etanol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto deseado (0,176 g, 36 %). LC-MS calculada para $C_9H_{12}FIN$ (M+H)⁺: m/z = 280,0; observada 280,1.

Etapa 3: 3-(8-amino-2-((2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1

Se agregó cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (0,726 ml, solución 1,3 M) a -10 °C a una solución de 1-(3-fluoro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanamina (0,179 g, 0,642 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de agregar una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,220 mg, 0,378 mmol) (de Ejemplo 49, etapa 8) en THF (1,5 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, luego se inactivó con solución de cloruro de amonio (3 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (3 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se basificó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (87 mg, 47 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-1, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 30 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{23}FN_9O$ (M+H)⁺: m/z = 496,2; observada 496,2.

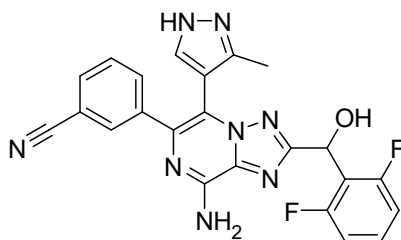
Ejemplo 101. 3-(8-amino-2-((2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 100. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 um Cellulose-1, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 30 % en

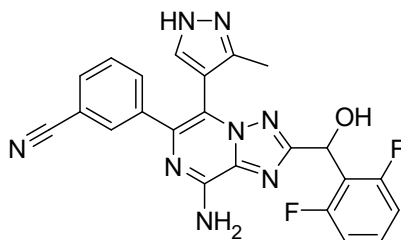
hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{23}FN_9O$ (M+H)⁺: m/z = 496,2; observada 496,2.

Ejemplo 102. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,065 g, 0,308 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,43 g, 0,062 mmol) (de ejemplo 92, etapa 2), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,076 g, 0,246 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,010 g, 0,012 mmol) en dioxano (0,5 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (2 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se basificó mediante adición de solución de $NaHCO_3$ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (8 mg, 29 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-4, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 40 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 459,1; observada 459,2.

Ejemplo 103. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



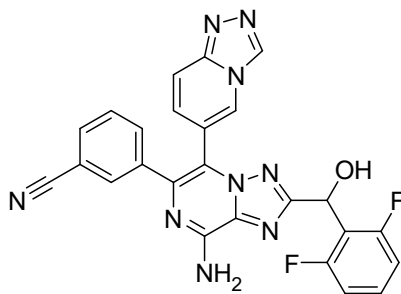
5

Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 102. El producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, 21,1x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 40 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{17}F_2N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 459,1; observada 459,2.

10

Ejemplo 104. 3-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

15



20

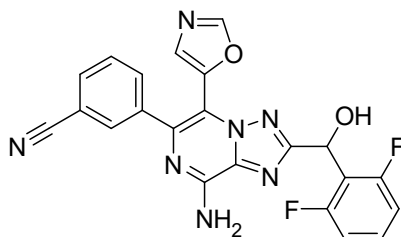
Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,023 g, 0,108 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,015 g, 0,022 mmol) (de ejemplo 92, etapa 2), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,021 g, 0,086 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,005 g, 0,006 mmol) en dioxano (0,3 mL) y agua (0,06 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (1 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (4 ml) y se purificó con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{16}F_2N_9O$ ($M+H$)⁺: m/z = 496,1; observada 496,1

25

30

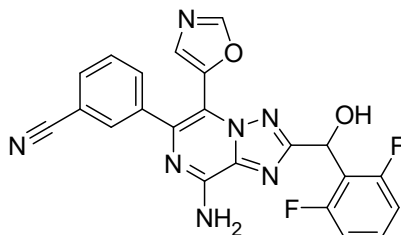
35

Ejemplo 105. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(oxazol-5-il)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1

Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,065 g, 0,308 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,43 g, 0,062 mmol) (de ejemplo 92, etapa 2), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (0,048 g, 0,246 mmol) y dicianodifenil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,010 g, 0,012 mmol) en dioxano (0,5 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (2 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se basificó mediante adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (6 mg, 22 %) como una mezcla racémica. Entonces, el producto se separó mediante SFC quiral con una columna quiral (ES Industries CC4 5um 20x250 mm) y sistema de solvente de MeOH 35 % en CO₂ (65 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₂H₁₄F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 446,1; observada 446,1.

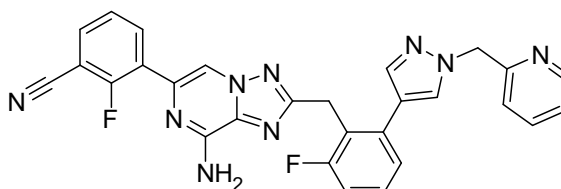
Ejemplo 106. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(oxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 105. Entonces, el producto se separó mediante SFC quiral con una columna quiral (ES Industries CC4 5um 20x250 mm) y sistema de solvente de MeOH 35 % en CO₂

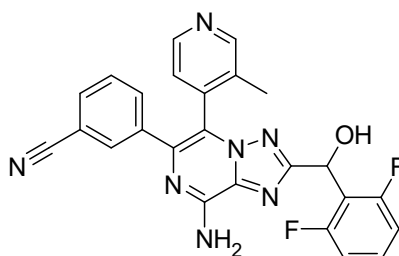
(65 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{22}H_{14}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 446,1; observada 446,1.

Ejemplo 107. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,010 g, 0,047 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,01 g, 0,016 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (0,009 g, 0,031 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,002 g, 0,003 mmol) en dioxano (0,3 mL) y agua (0,06 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (4 ml) y se purificó con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{20}F_2N_9$ ($M+H$)⁺: m/z = 520,2; observada 520,1.

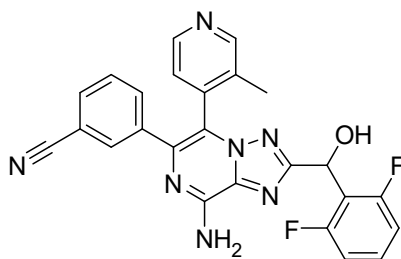
Ejemplo 108. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1



Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,065 g, 0,308 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,43 g, 0,062 mmol) (de ejemplo 92, etapa 2), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,054 g, 0,246 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-

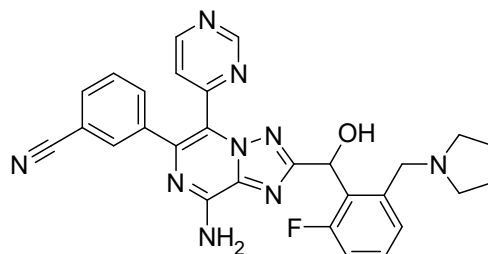
triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,010 g, 0,012 mmol) en dioxano (0,5 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se disolvió en TFA (2 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se basificó mediante adición de solución de NaHCO₃ acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (8 mg, 28 %) como una mezcla racémica. Entonces, el producto se separó mediante SFC quiral con una columna quiral (ES Industries CC4 5µm 20x250 mm) y sistema de solvente de MeOH 35 % en CO₂ (65 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₁₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 470,2; observada 470,2.

Ejemplo 109. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2

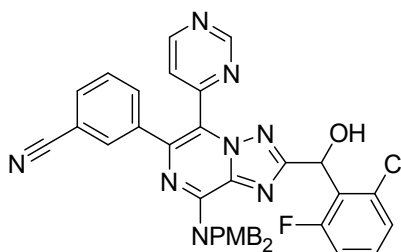


Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 108. Entonces, el producto se separó mediante SFC quiral con una columna quiral (ES Industries CC4 5µm 20x250 mm) y sistema de solvente de MeOH 35 % en CO₂ (65 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₁₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 470,2; observada 470,2.

Ejemplo 110. 3-(8-amino-2-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1

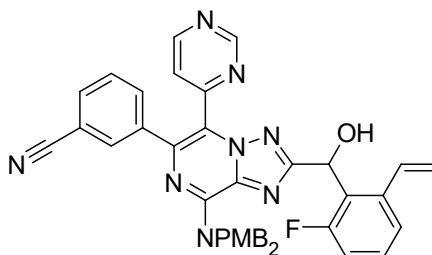


Etapa 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-cloro-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (0,878 ml, solución 1,3 M) a -10 °C a una solución de 1-cloro-3-fluoro-2-yodobenceno (0,335 g, 1,30 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de agregar una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,190 g, 0,326 mmol) (de Ejemplo 49, etapa 8) en THF (1,5 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, luego se inactivó con solución de cloruro de amonio (3 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (147 mg, 63 %) como una mezcla racémica. LC-MS calculada para $C_{39}H_{31}ClFN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 713,2; observada 713,3.

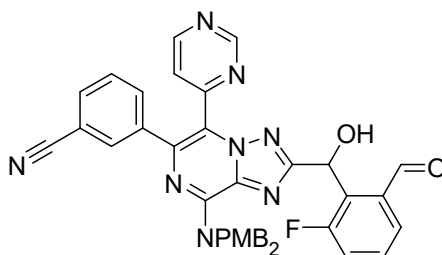
Etapa 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-fluoro-6-vinilfenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,126 g, 0,595 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-cloro-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,212 g, 0,297 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-

1,3,2-dioxaborolano (0,055 g, 0,357 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,023 g, 0,030 mmol) en dioxano (2,5 mL) y agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (0,195 mg, 93 %). LC-MS calculada para C₄₁H₃₄FN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 705,3; observada 705,4.

Etapas 3: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-fluoro-6-formilfenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



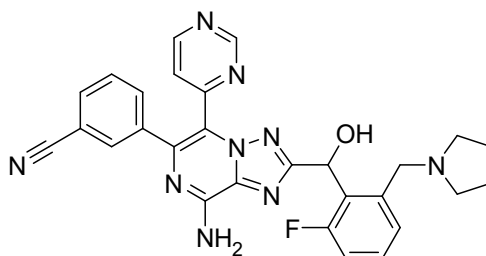
Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-fluoro-6-vinilfenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,195 g, 0,277 mmol), THF (2,5 ml), agua (2,5 ml), peryodato de sodio (0,266 g, 1,245 mmol) y solución de tetróxido de osmio (0,176 ml, 4 % en agua) en un vial. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se filtraron en un tapón de sulfato de magnesio y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto (0,135 g, 69 %). LC-MS calculada para C₄₀H₃₂FN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 707,2; observada 707,3.

Etapas 4: 3-(8-Amino-2-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 1

Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-fluoro-6-formilfenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,013 g, 0,018 mmol), pirrolidina (0,013 g, 0,178 mmol), ácido acético (2,041 µl, 0,036 mmol), diclorometano (0,4 ml) y borohidruro de sodio (1,3 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La solución se diluyó con diclorometano y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano y las fracciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en 1 mL de TFA y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de

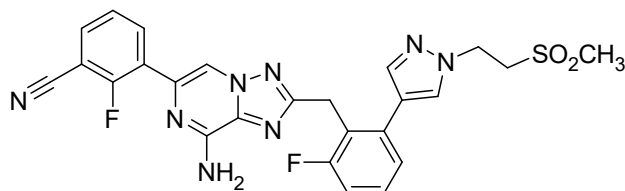
reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se basificó mediante adición de solución de NaHCO_3 acuosa. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (6 mg, 65 %) como una mezcla racémica. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-1, 21,2x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 30 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 1 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_9\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 522,2; observada 522,2.

Ejemplo 111. 3-(8-Amino-2-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo, Pico 2



Este compuesto se preparó con el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 110. Luego, el producto se separó con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μm Cellulose-1, 21,2x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 30 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_9\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 522,2; observada 522,2.

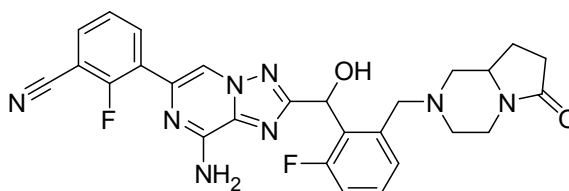
Ejemplo 112. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,075 g, 0,353 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,075 g, 0,118 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), 1-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol (0,071 g, 0,235 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,018 g, 0,024 mmol) en dioxano (1,0 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora.

Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en TFA (2 mL) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (3 ml) y se purificó con LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{21}F_2N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 535,1; observada 535,1.

Ejemplo 113. 3-(8-amino-2-((2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

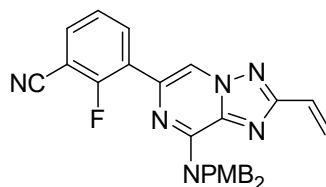


Etapas 1: 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina



Se agregó trietilamina (0,540 ml, 3,88 mmol) a una solución de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-ilo (1,00 g, 1,55 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 2) y cloruro de acrililo (0,253 ml, 3,10 mmol) en DMF (4 ml) y diclorometano (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se removi6 el solvente a presión reducida y el residuo en bruto se purific6 mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto deseado (0,268 g, 36 %). LC-MS calculada para $C_{23}H_{23}BrN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 480,1; observada 480,1.

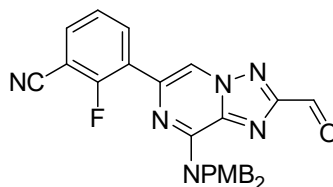
Etapas 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,034 g, 0,029 mmol) a una solución de 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina (0,070 g, 0,146 mmol), ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (0,048 g, 0,291 mmol), carbonato de cesio (0,142 g, 0,437 mmol) en dioxano (1,3 ml) y agua (0,15 ml). Se burbuje6 la mezcla de

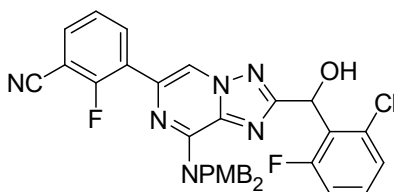
reacción con gas nitrógeno durante cinco minutos, se selló y se calentó hasta 90 °C durante 4 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto deseado (0,061 g, 80 %). LC-MS calculada para $C_{30}H_{26}FN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 521,2; observada 521,1.

Etapa 3: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



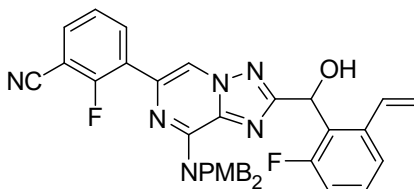
Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-vinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,287 g, 0,551 mmol), THF (2,5 ml), agua (2,5 ml), peryodato de sodio (0,531 g, 2,481 mmol) y solución de tetróxido de osmio (0,433 ml, 4 % en agua) en un vial. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice y el solvente se removió a presión reducida. El material en bruto (que se adsorbió en gel de sílice) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto (0,127 g, 44 %). LC-MS calculada para $C_{29}H_{24}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 523,2; observada 523,1.

Etapa 4: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-cloro-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



Se agregó cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,47 ml, solución 1,3 M) a -10 °C a una solución de 1-cloro-3-fluoro-2-yodobenceno (0,491 g, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de agregar una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-formil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,143 g, 0,274 mmol) en THF (2,5 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, luego se inactivó con solución de cloruro de amonio (3 mL) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó directamente mediante una columna de gel de sílice para obtener el producto deseado (116 mg, 65 %) como una mezcla racémica. LC-MS calculada para $C_{35}H_{28}ClF_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 653,2; observada 653,1.

Etapa 5: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-fluoro-6-vinilfenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



5

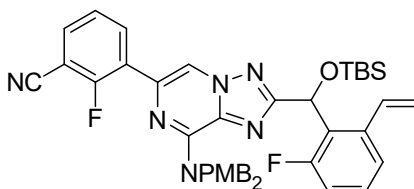
10

15

Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,170 g, 0,803 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-cloro-6-fluorofenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,194 g, 0,297 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,093 g, 0,602 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,016 g, 0,021 mmol) en dioxano (1,8 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en

20

Etapa 6: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((terc-butildimetilsililoxi)(2-fluoro-6-vinilfenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



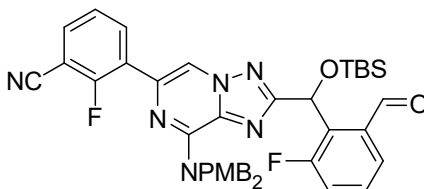
25

30

35

Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((2-fluoro-6-vinilfenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,178 g, 0,276 mmol), DMF (2,76 ml), imidazol (0,150 g, 2,205 mmol) y TBS-Cl (0,166 g, 1,102 mmol) en un vial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se removió el solvente a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto deseado (0,166 g, 79 %). A efectos de caracterización con LC-MS, se sometió al producto a desprotección de un único grupo PMB; se disolvió una única alícuota de producto puro en una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético 1:1 (0,1 ml) y se permitió que permaneciera en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos, lo que produjo 3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)(2-fluoro-6-vinilfenil)metil)-8-(4-metoxibencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo. LC-MS calculada para C₃₅H₃₇F₂N₆O₂Si (M+H)⁺: m/z = 639,3; observada 639,3.

Etapa 7: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)(2-fluoro-6-formilfenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

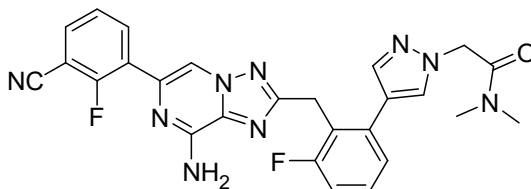


Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)(2-fluoro-6-vinilfenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,109 g, 0,144 mmol), peryodato de sodio (0,138 g, 0,646 mmol), THF (0,7 ml), agua (0,7 ml) y solución de tetróxido de osmio (0,113 ml, 4 % en agua) en un vial. La mezcla se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice y el solvente se removió a presión reducida. El material en bruto (que se adsorbió en gel de sílice) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto (0,05 g, 46 %). LC-MS calculada para $C_{42}H_{43}F_2N_6O_4Si$ ($M+H$)⁺: m/z = 761,3; observada 761,3.

Etapa 8: 3-(8-amino-2-((2-fluoro-6-((6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)(hidroxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

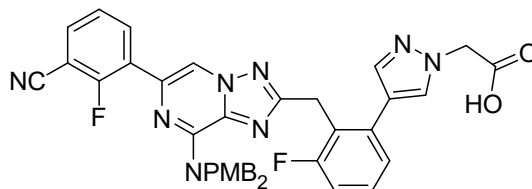
Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)(2-fluoro-6-formilfenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,01 g, 0,013 mmol), hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona (0,018 g, 0,131 mmol), ácido acético (1,505 µl, 0,026 mmol), DCM (0,202 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,57 mg, 0,026 mmol) en un vial. Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en 1 mL de TFA y 0,1 ml de MeOH. Se agitó la solución a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 mL) y se purificó mediante LC-MS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto racémico deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{25}F_2N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 531,2; observada 531,2.

Ejemplo 114. 2-(4-(2-((8-amino-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Etapa 1: Ácido 2-(4-(2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)acético

5



10

15

20

Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,178 g, 0,838 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,075 g, 0,118 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (0,157 g, 0,559 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,022 g, 0,028 mmol) en dioxano (2,0 mL) y agua (0,4 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (2 ml) y agua (2 ml), y a esta solución se agregó hidróxido de litio hidratado (0,176 g, 4,19 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la suspensión mediante la adición de solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se diluyó con DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática produjo el producto deseado (0,050 g, 25 %). LC-MS calculada para $C_{40}H_{33}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 727,3; observada 727,2.

25

30

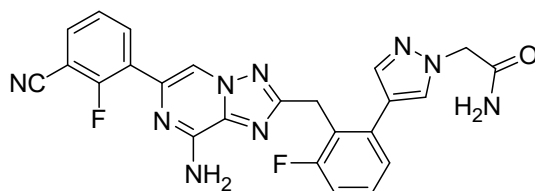
35

Etapa 2: 2-(4-(2-((8-amino-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida

Se colocaron ácido 2-(4-(2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)acético (0,01 g, 0,014 mmol), DMF (0,46 ml), solución de dimetilamina (0,069 ml, 2 M en THF), N,N-diisopropiletilamina (8,89 mg, 0,069 mmol) y hexafluorofosfato 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (10,46 mg, 0,028 mmol) en un vial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en 1 mL de TFA. Se agitó la solución a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 mL) y se purificó mediante LC-MS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para

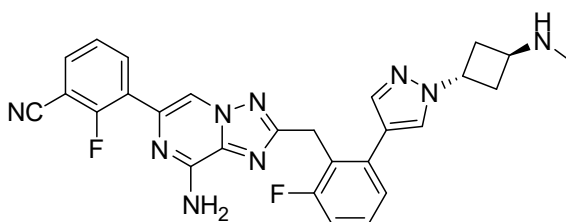
$C_{26}H_{22}F_2N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 514,2; observada 514,2.

Ejemplo 115. 2-(4-(2-((8-amino-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida

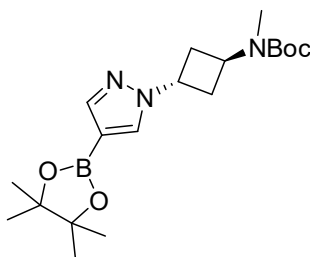


Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,075 g, 0,353 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,075 g, 0,118 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (0,060 g, 0,235 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,018 g, 0,024 mmol) en dioxano (1,0 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (3 mL) y se purificó mediante LC-MS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{18}F_2N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 486,2; observada 486,1.

Ejemplo 116. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-((trans)-3-(metilamino)ciclobutil)-1H-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



Etapas 1: metil((trans)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)carbamato de terc-butilo



5

10

Se colocaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,192, 0,988), ((*cis*)-3-hidroxiciclobutil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,494 mmol), trifenilfosfina (0,285 g, 1,09 mmol) y THF (1 ml) en un vial. Se enfrió la solución a 0 °C y se agregó (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,234 ml, 1,19 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se removió el solvente y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna automática para obtener el producto deseado (0,112 g, 60 %). LC-MS calculada para C₁₉H₃₃BN₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 378,3; observada 378,3.

15

Etapa 2: 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-((*trans*)-3-(metilamino)ciclobutil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

20

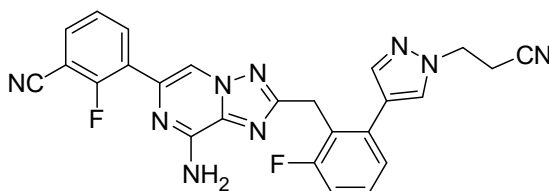
25

30

Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,010 g, 0,047 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,01 g, 0,016 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), metil((*trans*)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,012 g, 0,031 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,50 mg, 3,14 μmol) en dioxano (0,24 mL) y agua (0,06 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 mL) y se purificó mediante LC-MS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₇H₂₄F₂N₉ (M+H)⁺: m/z = 512,2; observada 512,1.

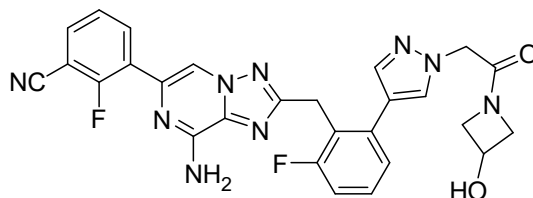
Ejemplo 117. 3-(8-amino-2-(1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

35



5 Se agregó fosfato de potasio tribásico (0,010 g, 0,047 mmol) a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-cloro-6-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (0,01 g, 0,016 mmol) (de Ejemplo 99, etapa 4), 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propanonitrilo (0,008 g, 0,031 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,50 mg, 3,14 μ mol) en dioxano (0,24 mL) y agua (0,06 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 mL) y se purificó mediante LC-MS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₁₈F₂N₉ (M+H)⁺: m/z = 482,2; observada 482,2.

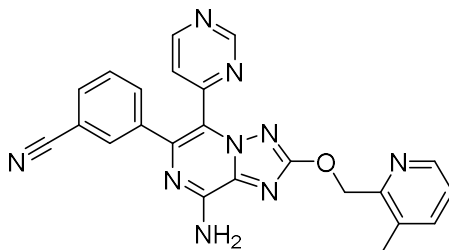
20 **Ejemplo 118. 3-(8-amino-2-(2-fluoro-6-(1-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo**



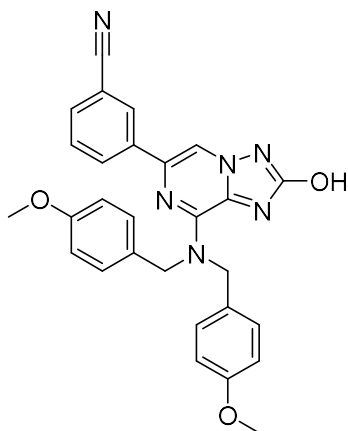
25 Se colocaron ácido 2-(4-(2-((8-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(3-ciano-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metil)-3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il)acético (0,01 g, 0,014 mmol) (de Ejemplo 114, etapa 1), DMF (0,46 ml), azetidín-3-ol (10 mg, 0,138 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (8,89 mg, 0,069 mmol) y hexafluorofosfato 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (10,46 mg, 0,028 mmol) en un vial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en un tapón de sulfato de magnesio y se concentraron. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en 1 mL de TFA. Se agitó la solución a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 mL) y se purificó mediante LC-MS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua

con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{22}F_2N_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 542,2; observada 542,1.

Ejemplo 119. 3-(8-amino-2-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

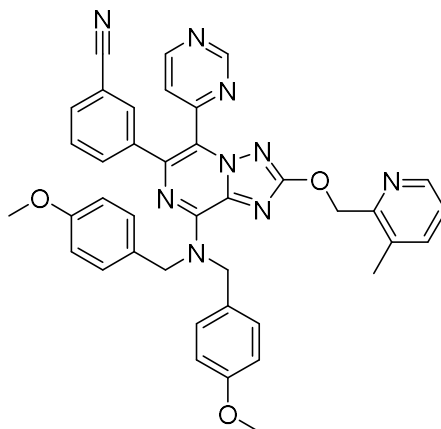


Etapas 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (50 mg, 0,090 mmol) (de Ejemplo 27, Etapa 4), tBuBrettPhos Pd G3 (3,8 mg, 0,0045 mmol), terc-butoxido de sodio (17,3 mg, 0,18 mmol), H₂O (0,1 mL) y dioxano (1 mL) en un vial de reacción. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de que se calentara a 110 °C y se agitara durante 5 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (40 mg, 90 %). LC-MS calculada para $C_{28}H_{25}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 493,2; observada 493,3.

Etapas 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



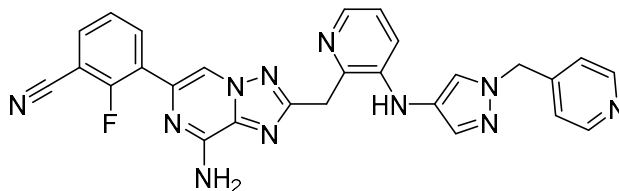
Se disolvió 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (15 mg, 0,030 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) y se agregaron 2-(clorometil)-3-metilpiridina (13 mg, 0,090 mmol) y carbonato de potasio (13 mg, 0,090 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que se completó, se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo el contenido con EtOAc (2 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó en MgSO_4 , se filtró y se removieron los solventes. El producto en bruto se redisolvió en diclorometano (1 mL). Se agregó NBS (8 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de inactivarla mediante la adición de solución de Na_2SO_3 acuosa. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se agregó LiCl (1,3 mg, 0,030 mmol), CuI (5,8 mg, 0,030 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,3 mg, 0,003 mmol), PPh_3 (1,3 mg, 0,005 mmol) y 4-(tributilestanil)pirimidina (14 mg, 0,038 mmol) al producto bromado en bruto. La mezcla de reacción se disolvió en dioxano y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, antes de calentarse a 100 °C durante 15 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (10 mg, 50 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 676,3; observada 676,3.

Etapas 3: 3-(8-amino-2-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

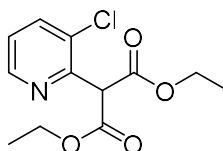
Se agregó TFA (0,5 mL) a 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(3-metilpiridin-2-il)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,015 mmol) y se agitó a 100 °C durante 5 minutos. Luego, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se removió el solvente, se diluyó con metanol y se purificó mediante prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 436,2; observada 436,0.

Ejemplo 120. 3-(8-Amino-2-((1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-

ii)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

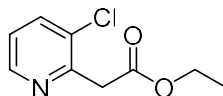


Etap 1: 2-(3-Cloropiridin-2-il)malonato dietílico



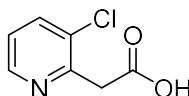
Se calentó la mezcla de 3-cloro-2-fluoropiridina (6,25 g, 47,5 mmol), malonato dietílico (18,27 g, 114 mmol), carbonato de cesio (37,2 g, 114 mmol) y DMSO (55,9 ml) a 100 °C durante 10 horas. Se vertió la mezcla en hielo y se diluyó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con columna de gel de sílice (elución con un gradiente de 0-30 % acetato de etilo en hexano) para obtener el producto deseado (12,9 g, 100 %). LC-MS calculada para C₁₂H₁₅ClNO₄ (M+H)⁺: m/z = 272,1; observada 272,1.

Etap 2: 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de etilo



Se calentó una mezcla de 2-(3-cloropiridin-2-il)malonato dietílico (12,9 g, 47,5 mmol), cloruro de sodio (3,05 ml, 52,2 mmol), agua (1,711 ml, 95 mmol) en DMSO (68 ml) a 145 °C durante 5 horas. LCMS demostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2x), salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con columna de gel de sílice (elución con un gradiente de 0-30 % acetato de etilo en hexano) para obtener el producto deseado (7,8 g, 82 %). LC-MS calculada para C₉H₁₁ClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 200,0; observada 200,0.

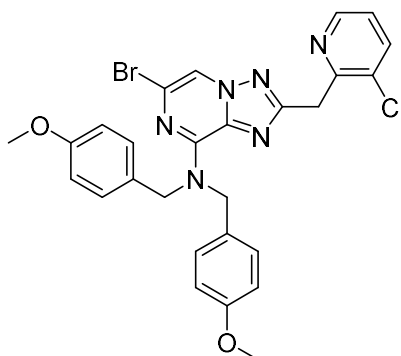
Etap 3: Ácido 2-(3-cloropiridin-2-il)acético



Se agregó una solución de hidróxido de sodio 1,0 M (78 ml, 78 mmol) a una solución de 2-(3-cloropiridin-2-il)acetato de etilo (7,8 g, 39,1 mmol) en THF (130 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. LCMS demostró que se completó la reacción. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción con HCl 1 N a pH 3. Se extrajo el disolvente orgánico al vacío. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con

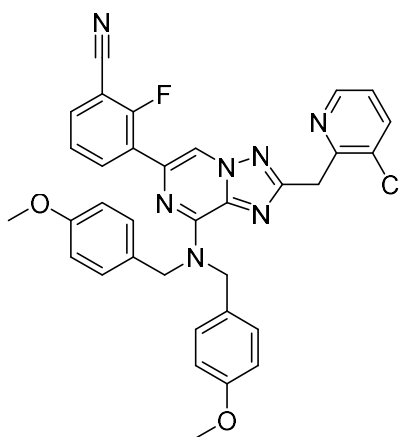
agua y acetato de etilo, y se secó al vacío para obtener el producto como sólido blanco (5,5 g, 82 %). LC-MS calculada para $C_7H_7ClNO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 172,0; observada 172,0.

Etapla 4: 6-Bromo-2-((3-cloropiridin-2-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina



Se agregó 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-ilo (1,398 g, 2,168 mmol) (de Ejemplo 99, Etapa 2), seguido de DIEA (0,757 ml, 4,34 mmol) a un matraz con ácido 2-(3-cloropiridin-2-il)acético (0,372 g, 2,168 mmol), HATU (0,907 g, 2,385 mmol) en CH_2Cl_2 (21,68 ml). Luego de 6 horas de agitación a temperatura ambiente, LCMS demostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El componente en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (con elución con un gradiente de 0-40 % acetato de etilo en hexanos con DCM 10 %) para obtener el producto deseado (1,0 g, 80 %). LC-MS calculada para $C_{27}H_{25}BrClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 579,1, 581,1; observada 579,1, 581,1.

Etapla 5: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((3-cloropiridin-2-il)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



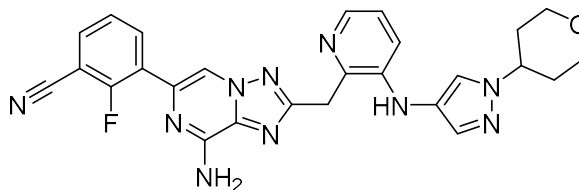
Se evacuó un matraz que contenía 6-bromo-2-((3-cloropiridin-2-il)metil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina (4,70 g, 8,11 mmol), ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (1,871 g, 11,35 mmol), Cs_2CO_3 (5,28 g, 16,21 mmol), tetrakis (0,937 g,

0,811 mmol), 1,4-dioxano (73,7 ml) y agua (7,37 ml) al vacío y se volvió a rellenar con N₂ (se repitió tres veces). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se agregaron otros 0,3 equivalentes de ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (1,871 g, 11,35 mmol) y se calentó a 90 °C durante 2 horas. LCMS demostró que la reacción se completó totalmente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se trituró el componente en bruto con hexanos y acetato de etilo, se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para obtener el producto deseado como sólido blanco (4,4 g, 88 %). LC-MS calculada para C₃₄H₂₈ClFN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 620,2; observada 620,2.

5 **Etapla 6:** 3-(8-Amino-2-((3-((1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

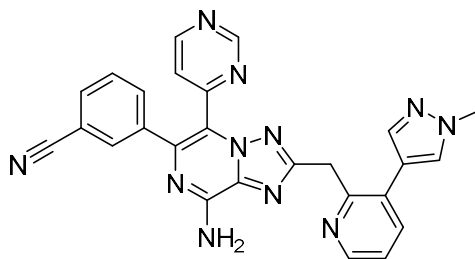
Se agregaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((3-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (15 mg, 0,024 mmol), 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina (4,21 mg, 0,024 mmol), paladaciclo Brettphos (3,29 mg, 3,63 μmol) y
15 carbonato de cesio (12,44 μl, 0,073 mmol) en un vial. Se selló el vial con una tapa de rosca de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió tres veces en total). Se agregó t-butanol anhidro (1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo SiliaPrep-Thil y el filtrado se concentró. Se trató el residuo con TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. El componente volátil se
20 removió, el componente en bruto se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA (4 mg, 33 %). LC-MS calculada para C₂₇H₂₁FN₁₁ (M+H)⁺: m/z = 518,2; observada 518,2.

Ejemplo 121. 3-(8-amino-2-((3-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

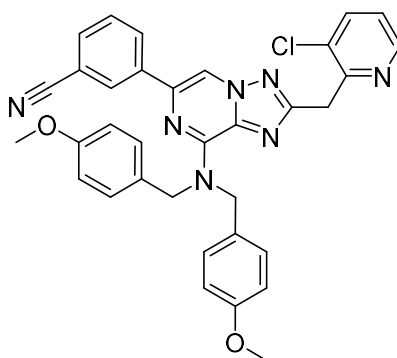


30 El compuesto del título se preparó con procedimientos similares a lo que se describe para el Ejemplo 120 con 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-amina en la Etapa 9. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₂₄FN₁₀O (M+H)⁺: m/z = 511,2; observada
35 511,2.

Ejemplo 122. 3-(8-Amino-2-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

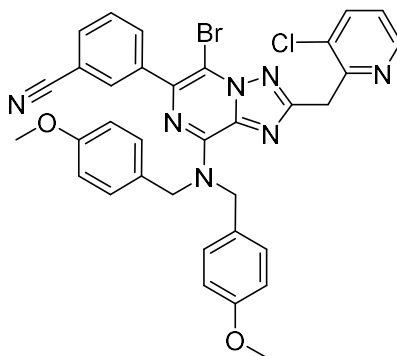


***Etapas* 1: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((3-cloropiridin-2-il)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo**



Se agregó cloruro de litio y (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)cinc(II) 0,65 M (6,65 ml, 4,32 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-cloro-2-metilpiridina (0,367 g, 2,88 mmol) en THF (10 mL). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó trifluorometanosulfonato de escandio (0,057 g, 0,115 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se evacuó en vacío elevado un vial en el que se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,64 g, 1,152 mmol), acetato de paladio (0,021 g, 0,092 mmol) y 2'-(díciclohexilfosfino)-N,N,N',N'-tetrametilbifenil-2,6-diamina (0,080 g, 0,184 mmol) y se volvió a llenar con nitrógeno. La mezcla se enfrió 0 °C y se agregó lentamente el reactivo de cinc mediante una jeringa. Luego de la adición, se calentó la reacción a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dividió entre EtOAc y solución de NH₄Cl saturada. Se separaron las capas y se extrajo la acuosa con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo resultante con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto. LC-MS calculada para C₃₄H₂₉ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 602,2; observada 602,2.

***Etapas* 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((3-cloropiridin-2-il)-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo**

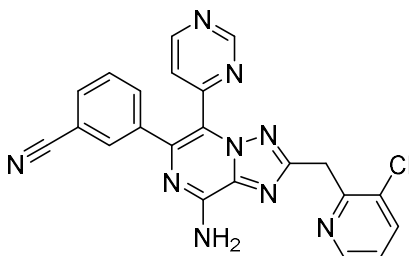


5

Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((3-cloropiridin-2-il)metil)-
 10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,218 g, 0,362 mmol), 1-bromopirrolidina-2,5-
 diona (0,061 g, 0,344 mmol) y CH₂Cl₂ (4 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla
 resultante se diluyó con NaHCO₃ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase
 orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo
 15 con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo
 claro. LC-MS calculada para C₃₄H₂₈BrClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 680,1, 682,1; observada 680,1,
 682,1.

Etapa 3: 3-(8-Amino-2-((3-cloropiridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

20



Primero, se purgó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-((3-
 25 cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (86 mg, 0,126 mmol), 4-
 (tributilestanil)pirimidina (69,9 mg, 0,189 mmol) y cloruro de cobre(I) (15,00 mg,
 0,152 mmol), cloruro de litio (6,42 mg, 0,152 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0)
 (14,59 mg, 0,013 mmol) en THF (3 ml) con N₂ y luego se calentó y se agitó a 90 °C durante
 2 horas. Se diluyó la reacción con metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2,
 30 acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto de acoplamiento, el que se trató con
 TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. Se removió el componente volátil y el residuo
 resultante se disolvió en metanol y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua con
 TFA) para obtener el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₂H₁₅ClN₉ (M+H)⁺: m/z =
 440,1 observada 440,1.

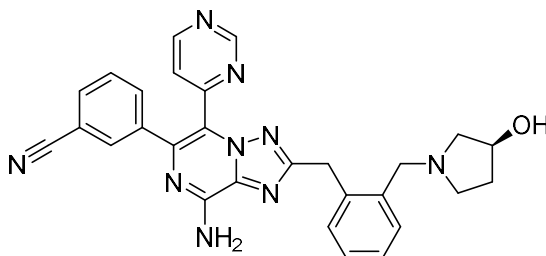
35

Etapa 4: 3-(8-amino-2-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-

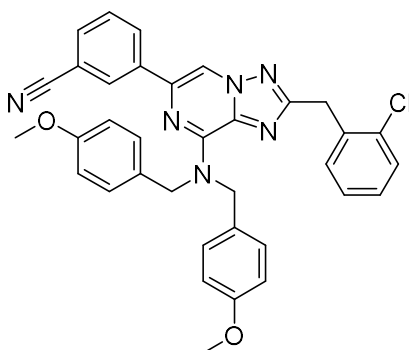
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-(8-amino-2-((3-cloropiridin-2-il)metil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (10 mg, 0,023 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,7 mg, 0,027 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (1,8 mg, 2,3 µmol) y fosfato tripotásico hidratado (11,5 mg, 0,050 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL)/agua (0,65 mL) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó en metanol y DMSO y se purificó con prep-LCMS (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₆H₂₀N₁₁ (M+H)⁺: 486,2 observada 486,2.

Ejemplo 123. (S)-3-(8-Amino-2-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



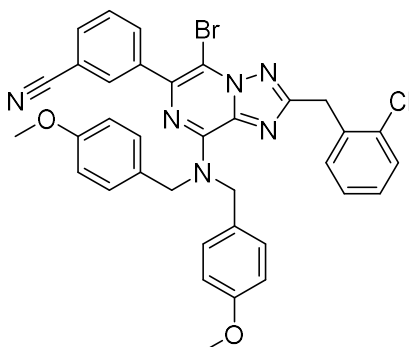
Etapas 1: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se evacuó un vial en el que se colocaron 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (350 mg, 0,630 mmol), acetato de paladio (7,07 mg, 0,032 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N,N',N'-tetrametilbifenil-2,6-diamina (27,5 mg, 0,063 mmol) a vacío elevado y se volvió a llenar con nitrógeno. Se agregó cloruro de (2-clorobencil)cinc(II) (1,4 mL, 0,693 mmol) mediante una jeringa. Luego de la adición, la reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dividió entre EtOAc y solución de NH₄Cl saturada. Se separaron las capas y se extrajo la acuosa con EtOAc (2x).

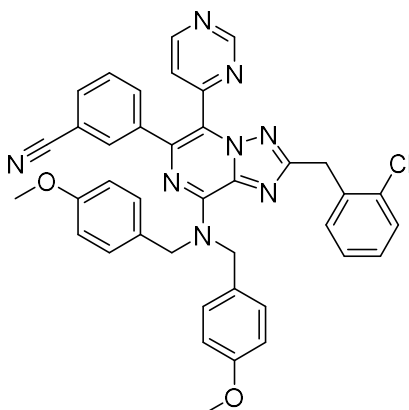
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en MgSO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado (0,32 g, 82 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 601,2; observada 601,2.

5 *Etapas 2: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*



15 A una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (0,379 g, 0,631 mmol) en DCM (6,3 ml) se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,107 g, 0,599 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (0,38 g, 89 %). LC-MS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{BrClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 679,1, 681,1; observada 679,1, 681,1.

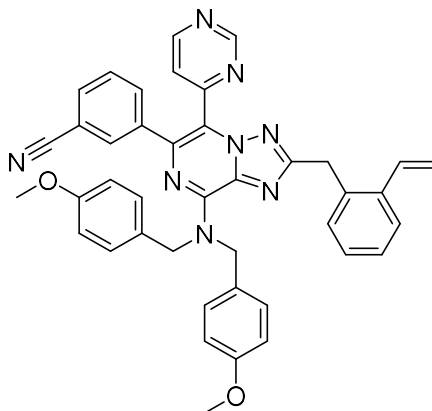
20 *Etapas 3: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo*



25 Primero, una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(2-clorobencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (381 mg, 0,560 mmol), 4-(tributylestanil)pirimidina (310 mg, 0,840 mmol), cloruro de cobre(I) (66,6 mg, 0,672 mmol), cloruro de litio (28,5 mg, 35

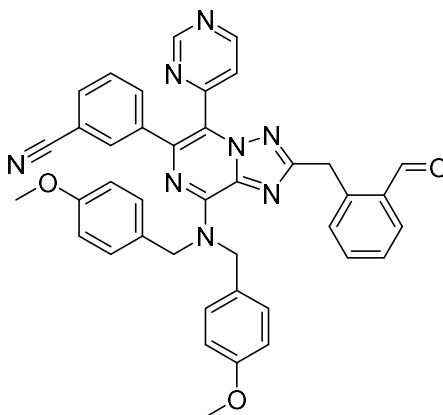
0,672 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (64,7 mg, 0,056 mmol) en THF (6 mL) se purgó con N₂, y luego se calentó y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (0,31 g, 83 %). LC-MS calculada para C₃₉H₃₂ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 679,2 observada 679,2.

Etapas 4: 3-(8-(Bis(4-metoxibencil)amino)-5-(pirimidin-4-il)-2-(2-vinilbencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-clorobencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (300 mg, 0,442 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (82 mg, 0,530 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (34,8 mg, 0,044 mmol) y fosfato tripotásico hidratado (224 mg, 0,972 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL)/agua (1,7 mL) a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó con cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₄₁H₃₅N₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 671,3; observada 671,3.

Etapas 5: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



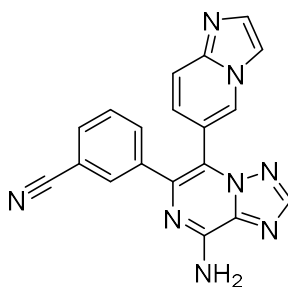
Se mezcló 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-(pirimidin-4-il)-2-(2-vinilbencil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (296 mg, 0,441 mmol) con tetrahidrofurano (2,2 mL), tetróxido de osmio 0,16 M en agua (220 μ L, 0,035 mmol), metaperyodato de sodio (425 mg, 1,986 mmol) y agua (2,2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora antes de inactivarla con Na₂S₂O₃ saturado. Se extrajo la mezcla con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto como un aceite amarillo claro. LC-MS calculada para C₄₀H₃₃N₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 673,3; observada 673,3.

Etap 6: (S)-3-(8-Amino-2-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)bencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

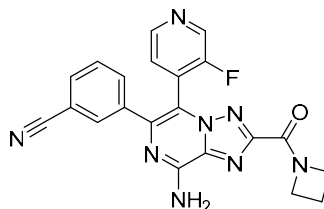
Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (7,6 mg, 0,036 mmol) a una mezcla de (3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2-formilbencil)-5-(pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (12 mg, 0,018 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (1,6 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se removi6 el solvente al vacío. Se trat6 el residuo con TFA (1 mL) a 80 °C durante 20 minutos. Luego, se removi6 el componente volátil. El residuo se disolvi6 en metanol y se purific6 mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₈H₂₆N₉O (M+H)⁺: 504,2 observada 504,2.

Ejemplo 124. 3-(8-Amino-5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



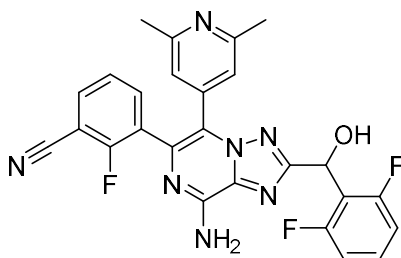
El compuesto del título se prepar6 con procedimientos similares a lo descrito para el Ejemplo 15 con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina en lugar de ácido (6-metoxipiridin-3-il)bor6nico en Etapa 5. La mezcla de reacción se purific6 mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₁₉H₁₃N₈ (M+H)⁺: m/z = 353,1; observada 353,1.

Ejemplo 125. 3-(8-amino-2-(azetidina-1-carbonil)-5-(3-fluoropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

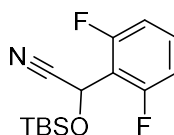


5 Se agitó una mezcla de 3-(2-(azetidina-1-carbonil)-8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (20 mg, 0,032 mmol) (de Ejemplo 61, Etapa 2), ácido 3-fluoropiridina-4-borónico (16 mg, 0,13 mmol), carbonato de sodio (34 mg, 0,32 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (5 mg, 0,006 mmol) en dioxano/agua 4:1 (1,3 mL) a 100 °C durante 1,5
10 horas. La mezcla de reacción se filtró con diclorometano y agua, y el solvente orgánico se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en 3 mL de TFA y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Luego de la remoción de TFA, se purificó el producto en bruto mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₁H₁₆FN₈O (M+H)⁺: m/z = 415,2; observada 415,1.

Ejemplo 126. 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



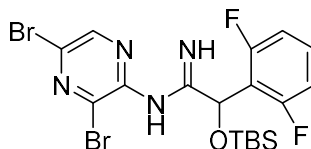
Etapa 1: 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,6-difluorofenil)acetonitrilo



30 Se agregó terc-butildimetilsilil cianuro (1,959 g, 13,45 mmol) (1,5 eq) y fluoruro de cesio (0,272 g, 1,793 mmol) (0,2 eq) a una solución agitada de 2,6-difluorobenzaldehído (0,987 ml, 8,97 mmol) en acetonitrilo (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas). Se filtró la mezcla de reacción
35 para remover CsF. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage

Isolera (con columna de gel de sílice de 40 g) con elución con 0-10 % EtOAc/hexano para obtener el producto como un aceite incoloro (2,468 g, 97 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{20}F_2NOSi$ ($M+H$)⁺: m/z = 284,1; observada: 284,1.

Etapa 2: 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-(2,6-difluorofenil)acetimidamida



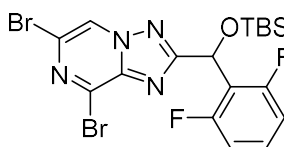
A una solución agitada de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,6-difluorofenil)acetonitrilo (2,0 g, 7,06 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml) (5 volúmenes) a temperatura ambiente se agregaron 3,5-

dibromopirazin-2-amina (2,73 g, 10,59 mmol) (1,5 eq) y cloruro de estaño(IV) (1,264 ml, 10,59 mmol) (1,5 eq). La suspensión resultante se calentó a 110 °C durante la noche (15

horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano (20 mL), se basificó con NaOH 1 N hasta pH 10. Se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa de diclorometano se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 120 g) con elución con 0-30 % EtOAc/hexano para obtener el producto como un sólido amarillo claro (2,681 g, 70 %). LCMS calculada para $C_{18}H_{23}Br_2F_2N_4OSi$ ($M+H$)⁺: m/z = 534,9; observada: 534,9.

Etapa 3: 6,8-dibromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina



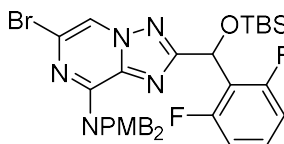
Se agregaron (bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno (1,623 g, 3,66 mmol) (2 eq) y trietilamina (1,023 ml, 7,32 mmol) (4 eq) a una solución agitada de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-(3,5-dibromopirazin-2-il)-2-(2,6-difluorofenil)acetimidamida (1,0 g,

1,831 mmol) en hexafluoroisopropanol (18 ml) (HFIPA, 18 volúmenes) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la reacción con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). Se extrajo con diclorometano (50 mL). La capa de diclorometano se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El

residuo se purificó mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 120 g) con elución con 0-20 % EtOAc/hexano para obtener el producto como un aceite amarillo claro viscoso (0,98 g, 95 %). LCMS calculada para $C_{18}H_{21}Br_2F_2N_4OSi$ ($M+H$)⁺: m/z = 533,0;

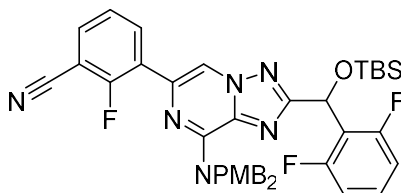
observada 532,8.

Etapla 4: 6-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina



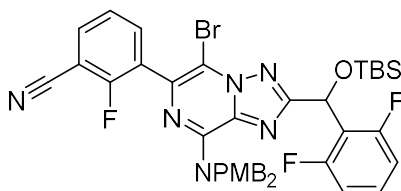
Se agregaron bis(4-metoxibencil)amina (0,594 g, 2,264 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,613 ml, 3,48 mmol) a una solución agitada de 6,8-dibromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,98 g, 1,741 mmol) en 2-propanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera (con columna de gel de sílice de 120 g) con elución con 0-30 % EtOAc/hexano para obtener el producto como un sólido espumoso blanco (1,190 g, 96 %). LCMS calculada para C₃₄H₃₉BrF₂N₅O₃Si: m/z = 710,2, observada 710,3.

Etapla 5: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



A una solución de 6-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina (1,37 g, 1,93 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (4:1, 13 mL), se agregaron ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico (0,413 g, 2,5 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (78 mg, 0,1 mmol) (XPhos Pd G2) y carbonato de sodio (0,613 mg, 5,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage Isolera con elución con 0-30 % EtOAc/hexano para obtener el producto como un sólido espumoso (1,3 g, 90 %). LCMS calculada para C₄₁H₄₂F₃N₆O₃Si: m/z = 751,3, observada 751,2.

Etapla 6: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo



5 Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (180 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo (690 mg, 0,92 mmol) en 5 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de purificarla mediante Biotage Isolera con elución con 0-30 % EtOAc/hexano para obtener el
10 producto como un sólido espumoso (700 mg, 92 %). LCMS calculada para $C_{41}H_{41}BrF_3N_6O_3Si$: $m/z = 829,2$, observada 829,3.

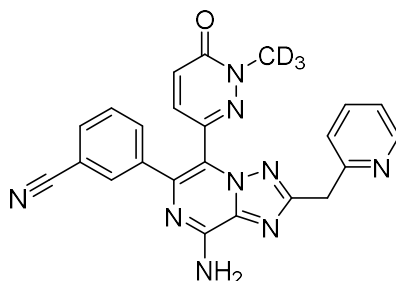
Etapas 7: 3-(8-amino-2-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(2,6-difluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo
15 (350 mg, 0,42 mmol), ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico (96 mg, 0,63 mmol), carbonato de sodio (134 mg, 1,26 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (16 mg, 0,02 mmol) en dioxano/agua 4:1 (5 mL) a 90 °C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se filtró con diclorometano y agua y el solvente
20 orgánico se removió al vacío. El producto en bruto se disolvió en 10 mL de TFA y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Luego de la remoción de TFA al vacío, se basificó el producto en bruto mediante una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró al vacío y se purificó mediante Biotage Isolera para obtener el
25 producto deseado como una mezcla racémica (140 mg, 66 %). Entonces, se separó el producto con HPLC quiral con una columna quiral (Phenomenex Lux 5 μ m Cellulose-4, 21,2x250 mm) y sistema de solvente de EtOH 75 % en hexanos (20 mL/min). El Pico 2 se aisló y se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como una sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{26}H_{19}F_3N_7O$ (M+H)⁺: $m/z = 502,2$; observada 502,2.

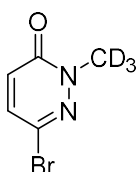
30

Ejemplo 127. 3-(8-amino-5-(1-(metil-d3)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

35

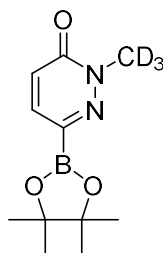


Etapa 1: 6-bromo-2-(metil-d3)piridazin-3(2H)-ona



Se agregaron yodometano-d3 (1,0 g, 6,91 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 6-bromopiridazin-3(2H)-ona (1,1 g, 6,3 mmol) en 9 mL de DMF y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se inactivó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano, luego de concentrarse al vacío, se purificó el producto en bruto mediante Biotage Isolera para obtener el producto deseado (0,96 g, 80 %) como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_5H_3D_3BrN_2O$ ($M+H$)⁺: m/z = 192,0; observada 192,1.

Etapa 2: 2-(metil-d3)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazin-3(2H)-ona



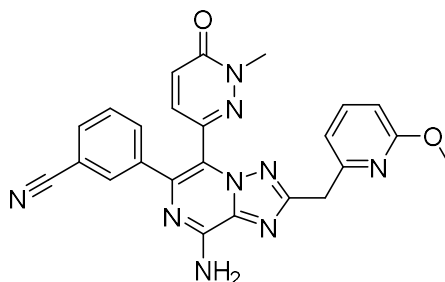
Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (90 mg, 0,08 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 6-bromo-2-(metil-d3)piridazin-3(2H)-ona (300 mg, 1,56 mmol), acetato de potasio (460 mg, 4,69 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (440 mg, 1,7 mmol) en dioxano (5 mL), la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano, luego de concentrarse al vacío, se purificó el producto en bruto mediante Biotage Isolera y se obtuvo el producto deseado (0,17 g, 46 %) como un sólido blanco. LC-MS calculada para $C_{11}H_{15}D_3BN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 240,2; observada 240,2.

Etapa 3: 3-(8-amino-5-(1-(metil-d3)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-

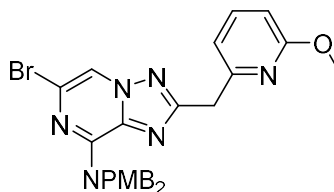
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

Se agregó cloro(2-diciclohexilfosino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4 mg, 0,005 mmol) (XPhos Pd G2) a una mezcla de 3-(8-amino-5-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 27, Etapa 7; 20 mg, 0,05 mmol), 2-(metil-d3)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazin-3(2H)-ona (24 mg, 0,1 mmol) y carbonato de sodio (20 mg, 0,2 mmol) en dioxano/agua (4:1, 1,5 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₃H₁₅D₃N₉O (M+H)⁺: m/z = 439,2; observada 439,2.

Ejemplo 128. 3-(8-amino-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo

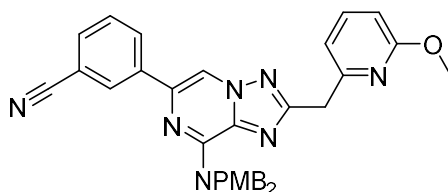


Etapa 1: 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina



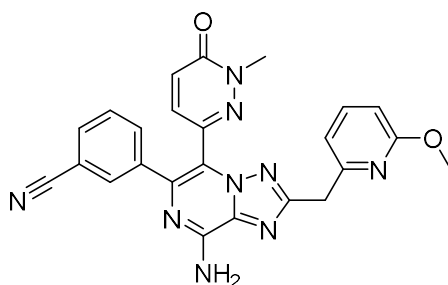
Se agregó 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1,2-diamino-3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromopirazin-1-ilo (ejemplo 99, etapa 2, 150 mg, 0,23 mmol), seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (90 mg, 0,7 mmol) a un vial que contenía ácido 2-(6-metoxipiridin-2-il)acético (47 mg, 0,28 mmol), HATU (133 mg, 0,35 mmol) en 2 mL de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el componente en bruto con cromatografía ultrarrápida (con elución con un gradiente de 0-10 % acetato de etilo en diclorometano) para obtener el producto deseado (100 mg, 75 %). LC-MS calculada para C₂₈H₂₈BrN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 575,1, 577,1; observada 575,1, 577,1.

Etapa 2: 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se agregaron carbonato de sodio (42 mg, 0,4 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (3 mg, 0,004 mmol) (XPhos Pd G2) a una solución de 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-amina (75 mg, 0,13 mmol) y ácido (3-cianofenil)borónico (29 mg, 0,2 mmol) en 2 mL de 1,4-dioxano/H₂O = 4:1. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 1 hora antes de diluirse con diclorometano y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el componente en bruto con cromatografía ultrarrápida (con elución con un gradiente de 0-10 % acetato de etilo en diclorometano) para obtener el producto deseado (60 mg, 77 %). LC-MS calculada para C₃₅H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 598,2; observada 598,2.

Etapa 3: 3-(8-amino-5-(1-(metil-d3)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo



Se calentó una solución de 3-(8-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-6-il)benzonitrilo (60 mg, 0,1 mmol) en 4 mL de TFA hasta 80 °C y se agitó durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se basificó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Se concentró la capa orgánica para obtener el producto en bruto para la etapa siguiente.

Se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (23 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente a una solución del producto anterior en 3 mL de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de concentrarse al vacío. Entonces, se usó el producto en bruto para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se agregaron 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazin-3(2H)-ona

(35 mg, 1,5 mmol), carbonato de sodio (30 mg, 0,3 mmol) cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4 mg, 0,005 mmol) (XPhos Pd G2) a una solución del producto anterior en bruto en dioxano/agua (4:1, 2,0 mL). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora, antes de diluirse con acetonitrilo y metanol, y se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua con TFA) para obtener el producto deseado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{24}H_{20}N_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 466,2; observada 466,2.

Ejemplo A. Ensayo GS de AMP cíclico de receptor A2A de adenosina

Se mantienen células HEK-293 de transfección estable que expresan el receptor A2A de adenosina humano (Perkin Elmer) en medio de cultivo MEM con FBS al 10 % y 400 µg/mL de geneticina (Life Technologies). De 18 a 24 horas antes del ensayo, se retira la geneticina del cultivo. Se usa el kit dinámico cAMP-GS de cisbio que utiliza la tecnología FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, por sus siglas en inglés) para medir la acumulación de cAMP en las células. Se mezclan compuestos de la presente descripción a una concentración adecuada con 10 000 células/pocillo en placas blancas de 96 pocillos de media área (Perkin Elmer) durante 30 minutos a TA con agitación suave. Se agrega agonista CGS21680 (R&D Technologies) 4 nM a cada pocillo durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Se agregan a cada pocillo reactivos de detección cAMP (aceptor) marcado con d2 y el criptato anti-cAMP (donante) durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Se leen las placas en Pherastar (BMG Labtech), se calcula la relación de fluorescencia 665/620 y se lleva a cabo la determinación de EC₅₀ al ajustar la curva de porcentaje del control en función del logaritmo de la concentración del compuesto mediante el uso de GraphPad Prism.

Ejemplo B. Ensayo GS de AMP cíclico de receptor A2B de adenosina

Se mantuvieron células HEK-293 de transfección estable que expresan el receptor A2B de adenosina humano (Perkin Elmer) en medio de cultivo MEM con FBS al 10 % y 100 µg/mL de Geneticin (Life Technologies). Se removió la geneticina del cultivo 18 a 24 horas antes del ensayo. Se usó el kit dinámico cAMP-GS de cisbio que utiliza la tecnología FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) para medir la acumulación de cAMP en las células. Los compuestos de la presente descripción a una concentración adecuada se mezclaron con 10 000 células/pocillo en placas blancas de 96 pocillos de media área (Perkin Elmer) durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Se agregó agonista NECA (R&D Technologies) 12 nM a cada pocillo durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Se agregaron a cada pocillo reactivos de

detección cAMP (aceptor) marcado con d2 y el criptato anti-cAMP (donante) durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Se leyeron las placas en Pherastar (BMG Labtech), se calculó la relación de fluorescencia 665/620 y se llevó a cabo la determinación de EC₅₀ al ajustar la curva de porcentaje del control en función del logaritmo de la concentración del compuesto mediante el uso de GraphPad Prism. Los datos de EC₅₀ para los ejemplos obtenidos a través de este método se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo C. Ensayo de A2A Tag-lite® HTRF

Los ensayos se llevaron a cabo en placas negras de poliestireno de 384 pocillos de volumen bajo (Greiner 784076-25) en un volumen final de 10 µL. Los compuestos de prueba se diluyeron primero en serie en DMSO y se agregaron 100 nl a los pocillos de la placa antes de agregar otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO fue de 1 %. Las células marcadas Tag-lite® de adenosina A2A (CisBio C1TT1A2A) se diluyeron 1:5 en amortiguador Tag-lite (CisBio LABMED) y se hicieron girar a 1200 g durante 5 minutos. El sedimento se resuspendió a un volumen 10,4 X el volumen de la suspensión celular inicial en amortiguador Tag-lite, y se agregó el ligando fluorescente antagonista rojo del receptor de adenosina A2A (CisBio L0058RED) a una concentración final de 12,5 nM. Se agregaron 10 µl de la mezcla de células y ligando a los pocillos del ensayo y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de leerlos en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech) con el módulo óptico HTRF 337/620/665. Se calculó el porcentaje de unión del ligando fluorescente; donde 100 nM del antagonista A2A de control ZM 241385 (Tocris 1036) desplaza el ligando 100 % y DMSO al 1 % tiene 0 % de desplazamiento. Los datos del % de unión en función del log de la concentración del inhibidor se ajustaron a un modelo de unión competitivo en un sitio (GraphPad Prism versión 7.02) donde la constante del ligando = 12,5 nM y la K_d del ligando = 1,85 nM. Los datos de K_i para los ejemplos obtenidos a través de este método se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo D. Ensayo de unión al filtro de A2B

Los ensayos se llevan a cabo en placas de polipropileno de pocillos profundos (Greiner 786201) en un volumen final de 550 µL. Los compuestos de prueba se diluyen primero en serie en DMSO y se agregan después 5,5 µl a los pocillos de la placa antes de agregar otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO es de 3 %. Se diluyen membranas de células HEK293 con sobreexpresión del receptor A2B de adenosina humano (Perkin Elmer ES-113-M400UA) a 40 µg/mL en HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM (amortiguador de ensayo). Se diluye [3H] 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (Perkin Elmer NET974001MC) en amortiguador de ensayo + DMSO 22 % a 24,2 nM, y luego

se diluye adicionalmente a 1 nM mediante adición a las membranas diluidas. Se agregan 545 μ l de la mezcla de membrana y ligando a los pocillos de ensayo y se incuban en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de membrana se filtra luego a través de una placa de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174) remojada previamente en HEPES 50 mM con pH 6,5, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,5 % y luego se lava con 5 ml de HEPES 50 mM helado con pH 6,5, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,2 %. Se agregan 50 μ l de cóctel MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) y se leen las placas en un dispositivo Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Se calcula el porcentaje de unión del ligando [3H], donde 1000 nM del control LUF 5834 (Tocris 4603) desplaza el ligando 100 % y DMSO al 3 % tiene 0 % de desplazamiento. Los datos del % de unión en función del log de la concentración del inhibidor se ajustan a un modelo de unión competitivo en un sitio (GraphPad Prism versión 7.02) donde la constante del ligando = 2 nM y la K_d del ligando = 13 nM.

15 **Ejemplo E. Ensayos de unión a SPA A1 y A3 SPA**

Ambos ensayos se llevan a cabo en placas de poliestireno de 384 pocillos blancos (Greiner 781075) en un volumen final de 50 μ L. Los inhibidores primero se diluyen en serie en DMSO y se agregan 100 nL a los pocillos de la placa antes de agregar otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO es de 2 %.

20 Las microesferas SPA de silicato de itrio recubiertas por aglutinina de germen de trigo (Perkin Elmer RPNQ0023) y las membranas de células CHO-K1 que sobreexpresan cada receptor de adenosina humano se incuban en HEPES 50 mM con pH 7,0, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM (amortiguador de ensayo) en un agitador giratorio durante 2 horas a 4 °C. Se hace que las microesferas precipiten mediante centrifugado a 6000 g durante un minuto y
25 luego se descarta el sobrenadante con membrana no unida. Las microesferas se resuspenden al volumen original en amortiguador de ensayo. Cada radioligando se diluye en amortiguador de ensayo + DMSO al 22 % a 12,2X la concentración final, y luego se agrega a la suspensión de microesferas SPA. Se agregan 50 μ l de la mezcla de reacción de microesferas SPA a los pocillos de ensayo y se agitan las placas a 600 rpm durante 1 hora a
30 temperatura ambiente. Luego se dejan asentar las microesferas durante 1 hora antes de leerlas en un Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Se calcula el porcentaje de unión del ligando radiomarcado, donde un control a >100X K_i desplaza el ligando 100 % y DMSO al 2 % tiene 0 % de desplazamiento. Los datos del % de unión en función del log de la concentración del inhibidor se ajustan a un modelo de unión competitivo en un sitio (GraphPad Prism versión
35 7.02). Las condiciones del ensayo se proporcionan en la Tabla A que se encuentra a continuación.

Tabla A.

Componente de ensayo	A1	A3
5 Perlas SPA en amortiguador Hepes	3 mg/mL	1,25 mg/mL
Membrana	60 µg/mL Perkin Elmer ES-010	20 µg/mL Perkin Elmer ES-012
10 Radioligando	[3H] DP-CPX 1 nM (Perkin Elmer NET974) $K_D = 1$ nM	[125I] MECA 0,1 nM (Perkin Elmer NEX312) $K_D = 0,8$ nM
Control	DPCPX 1 µM (Tocris 0439)	IB-MECA 0,1 µM (Tocris 1066)

15 Se proporcionan a continuación los datos de A_{2A_Ki} y los datos de $A_{2B_cAMP_EC_{50}}$. El símbolo «†» indica A_{2A_Ki} o $A_{2B_cAMP_EC_{50}} \leq 10$ nM, «††» indica A_{2A_Ki} o $A_{2B_cAMP_EC_{50}} > 10$ nM, pero ≤ 100 nM. «†††» indica A_{2A_Ki} o $A_{2B_cAMP_EC_{50}} > 100$ nM, pero ≤ 1 µM; y «††††» indica A_{2A_Ki} o $A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ es mayor de 1 µM.

20

Tabla 1.

Ejemplo Número	A_{2A_Ki} (nM)	$A_{2B_cAMP_EC_{50}}$ (nM)
1	†	††
2	†	††
25 3	†	†††
4	†	††
5	†	†††
6	††	††††
7	†	†
30 8	†	††
9	†	††
10	†	†
11	†	†
12	†	††
35 13	††	†††

5

10

15

20

25

30

35

14	††	††††
15	†	†
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	††
20	†	†
21	†	†††
22	†	†††
23	†	†
24	†	††
25	†	††
26	†	††
27	†	†
28	†	††
29	†	†
30	†	††
31	†	††
32	†	†
33	†	†
34	†	††
35	†	†
36	†	†
37	†	†
38	†	†
39	†	†
40	†	†
41	†	†
42	†	†
43	†	†
44	†	†
45	†	†
46	†	†
47	†	††
48	†	††

5

10

15

20

25

30

35

49	†	†
50	†	†
51	†	†
52	†	†
53	†	†
54	†	†
55	†	†
56	†	†
57	†	†
58	†	†
59	†	††
60	†	††
61	†	†
62	†	†
63	†	†
64	†	†
65	†	††
66	†	†
67	†	†
68	†	††
69	†	†
70	†	††
71	†	†
72	†	†
73	†	†
74	†	†
75	†	†
76	†	††
77	†	†
78	†	†
79	†	†
80	†	†
81	†	†
82	†	†
83	†	†

5

10

15

20

25

30

35

84	†	†
85	†	††
86	†	†
87	†	††
88	†	††
89	†	††
90	†	†††
91	†	††
92	†	†
93	†	†
94	†	††
95	†	††
96	†	††
97	†	†
98	†	†
99	†	††
100	†	†††
101	†	†
102	†	†
103	†	†
104	†	††
105	†	†
106	†	†
107	†	††
108	†	†
109	†	†
110	†	†††
111	†	†
112	†	†
113	†	††
114	†	††
115	†	†
116	†	††
117	†	†
118	†	†

5

10

119	†	†
120	†	††
121	†	††
122	†	††
123	†	††
124	†	†
125	†	††
126	†	††
127	†	†
128	†	††

15

Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones se encuentren abarcadas por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, inclusive todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud, se incorporan a este documento en su totalidad mediante referencia.

20

25

30

35