COMPUESTOS TRICÍCLICOS DE TRIAZOLO COMO INHIBIDORES DE DGK

CAMPO TÉCNICO

La presente invención proporciona compuestos tricíclicos de triazolo que modulan la actividad de la diacilglicerol quinasa (DGK) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la diacilglicerol quinasa, incluido el cáncer.

ANTECEDENTES

Las diacilglicerol quinasas (DGKS) son una familia de enzimas que regulan muchos procesos biológicos, incluida la proliferación celular, la migración, la inmunidad y la patogénesis de enfermedades como el cáncer. En los sistemas de mamíferos, hay diez miembros de la familia DGK clasificados en cinco subtipos basados en dominios comunes compartidos (Sakane F. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2020. 21: p6794-6829). La función celular diversa y específica de las isoformas individuales de DGK se regula a través de su expresión restringida en tejidos, localización dentro de las células e interacciones con proteínas reguladoras (Joshi, R.P. y Koretzky, G.A., *Int. J. Mol Sci.*, 2013. 14: p6649-6673).

En los linfocitos T, DGKα y ζ son las isoformas de DGK dominantes expresadas (Krishna, S. y Zhong, X.-P., *Front Immunol.*, 2013 4:178). Específicamente, en respuesta a la activación del receptor de linfocitos T (TCR), la fosfolipasa Cγ1 (PLCγ1) hidroliza el fosfolípido de membrana PIP2 para producir diacilglicerol (DAG) (Krishna, S. y Zhong, X.-P., *Front Immunol.*, 2013 4:178; Riese, M.J. et al., *Front Cell Dev Biol.*, 2016. 4:108). A su vez, DAG funciona como un segundo mensajero para reclutar RasGRP1 y PKCϴ en la membrana celular y, por lo tanto, inicia múltiples eventos de señalización posteriores que dan como resultado la activación de los linfocitos T. Para prevenir la hiperactivación de los linfocitos T, DGKα y ζ regulan estrechamente los niveles de DAG intracelular mediante la fosforilación de DAG para producir ácido fosfatídico (PA). Los estudios genéticos de líneas celulares humanas y de ratón respaldan el importante papel regulador de DGKα y ζ en la activación de linfocitos T. Se ha informado que la inactivación o el agotamiento de DGKα y ζ mejoran la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas y la proliferación. Además, la inactivación de DGKα y ζ muestra una activación de

linfocitos T aún mayor que las inactivaciones individuales, lo que indica una función no redundante de estas dos isoformas (Riese, M.J. et al., *Cancer Res.*, 2013. 73:p3566-3577; Jung, I.-Y. et al., *Cancer Res.*, 2018. 78: p4692-4703). Por lo tanto, DGKα y ζ, al regular los niveles de DAG celular, vinculan el metabolismo de los lípidos y las cascadas de señalización intracelular y funcionan como reguladores clave de la activación de los linfocitos T.

Los linfocitos T citotóxicos (CTL) son un componente importante del sistema inmunitario adaptativo que reconoce y destruye células con infecciones bacterianas o virales, o células que muestran proteínas anormales, como antígenos tumorales. Sin embargo, las células cancerosas pueden evolucionar para utilizar múltiples mecanismos que imitan la tolerancia inmunitaria periférica para evitar la vigilancia inmunitaria y la destrucción por parte de los CTL. Dichos mecanismos incluyen la disminución de la presentación de antígenos, la supresión de la función de los linfocitos T mediante el aumento de la expresión de moléculas inhibidoras, así como el aumento de la producción de proteínas inmunosupresoras en el microambiente tumoral (Speiser, D.E. et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 2016. 16: p.599-611, Gonzalez H. et al., *Genes & Dev.*, 2018. 32:p1267-1284). La terapia de punto de control inmunitario (ICT) mediante el bloqueo de moléculas inhibidoras como PD(L)-1 y CTLA4, puede restaurar la actividad de los linfocitos T y ha sido clínicamente útil en el tratamiento de muchos tipos diferentes de cáncer. Sin embargo, solo subgrupos de pacientes responden a ICT debido a resistencia primaria o adquirida (Sharma, P. et al., *Cell*. 2017. 168: p707-723). Por lo tanto, a pesar de los importantes éxitos clínicos recientes de las inmunoterapias para tratar el cáncer, la resistencia sigue siendo un desafío (Sharma, P., et al., *Cancer Discov.*, 2021. 11: p838-857).

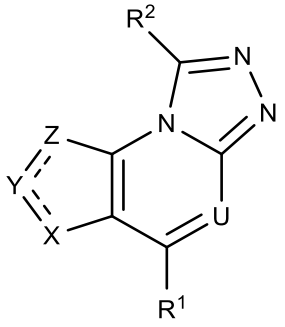
Se ha observado sobreexpresión de DGKα y ζ en linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) de tumores humanos y se ha propuesto que suprime la función de los linfocitos T. Es importante destacar que se ha demostrado una actividad antitumoral inmunomediada significativa en modelos de ratón deficientes en DGKα y DGKζ (Merida, I. et al., Adv. *Biol. Regul.*, 2017. 63:p22-31, Prinz, P.U. et al., *J. Immunol.*, 2012. 188:p5990-6000). Además, los linfocitos T deficientes en DGKα y DGKζ son resistentes a varios factores inmunosupresores dentro del microambiente tumoral, como TGFβ, PGE2 y adenosina, y a otras vías inhibidoras de linfocitos T, como la inmunosupresión mediada por PD(L)-1

(Riese, M.J. et al., *Cancer Res.*, 2013. 73:p3566-77; Jung, I.-Y. et al. (2018) *Cancer Res.*, 2018. 78:p4692-4703;, Arranz-Nicolas, J. et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 2018. 67:p965-980; Riese, M.J. et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 2016. 4:108). Por lo tanto, DGKα y DGKζ son dianas atractivas como inmunoterapias solas o en combinación con las terapias ICT actuales, como PD(L)-1 y CTLA4. Al dirigirse al metabolismo lipídico de los linfocitos T, la inhibición de DGKα y DGKζ puede restaurar potencialmente la inmunidad antitumoral en subconjuntos de pacientes que presentan resistencia inmunitaria primaria o adquirida y, en consecuencia, son refractarios a las ICT actuales. Además de su función en los linfocitos T, también se ha informado que DGKα y DGKζ, al regular el nivel de DAG en las células cancerosas, contribuyen directamente a la proliferación, migración, invasión y supervivencia del cáncer. Por lo tanto, la inhibición de DGK puede tener un efecto antitumoral directo al interferir con las vías de supervivencia oncogénicas intrínsecas del tumor (Cooke, M. y Kaznietz, M.G., *Sci. Signal.*, 2022. 15:eabo0264).

Los compuestos en esta aplicación pueden tener actividades selectivas hacia uno o ambos DGKα y DGKζ. Estos inhibidores de DGK solos o en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden usarse en el tratamiento del cáncer.

COMPENDIO

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



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen en el presente documento.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos de inhibición de una actividad de la diacilglicerol quinasa (DGK), que comprenden el contacto de la quinasa con un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

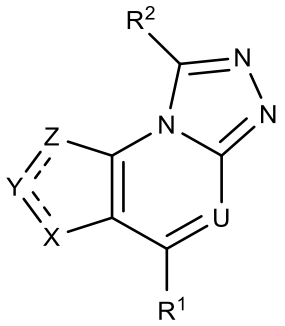
La presente invención proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión o la actividad de una diacilglicerol quinasa (DGK) en un paciente administrando a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada ⎓ es un enlace simple o doble, en donde al menos un ⎓ es un enlace doble;

U es CR^3 o N;

X es CR^4, N, NR^4, S u O;

Y es CR^5, N o NR^5;

Z es CR^6, N, NR^6, S u O;

R^1 es Cy^1 o L-Cy^1;

L es NR^{c7}, O, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3};

Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-15 miembros o heterocicloalquilo de 4-15 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-10}, el heteroarilo de 5-15 miembros o el heterocicloalquilo de 4-15 miembros están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a11}, SR^{a11}, $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NOR^{a11})R^{b11}$, $C(=NOR^{a11})OR^{a11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, y $OS(O)_2R^{b11}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{a11}, R^{c11}, y R^{d11} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a11}, R^{c11} y R^{d11} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c11} y R^{d11} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{b11} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b11} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{e11} 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a12}, SR^{a12}, $NHOR^{a12}$, $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)NR^{c12}(OR^{a12})$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NR^{e12})R^{b12}$, $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$, $C(=NOR^{a12})R^{b12}$, $C(=NOR^{a12})OR^{a12}$, $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$,

$NR^{c12}C(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$, $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $OS(O)(=NR^{e12})R^{b12}$, y $OS(O)_2R^{b12}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{a12}, R^{c12}, y R^{d12} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a12}, R^{c12} y R^{d12} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c12} y R^{d12} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{b12} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b12} están, cada uno,

opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{e12} 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6}- alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6}- alquilo;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a13}, SR^{a13}, $NHOR^{a13}$, $C(O)R^{b13}$, $C(O)NR^{c13}R^{d13}$, $C(O)NR^{c13}(OR^{a13})$, $C(O)OR^{a13}$, $OC(O)R^{b13}$, $OC(O)NR^{c13}R^{d13}$, $NR^{c13}R^{d13}$, $NR^{c13}NR^{c13}R^{d13}$, $NR^{c13}C(O)R^{b13}$, $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$, $NR^{c13}C(O)NR^{c13}R^{d13}$, $C(=NR^{e13})R^{b13}$, $C(=NR^{e13})NR^{c13}R^{d13}$, $C(=NOR^{a12})R^{b12}$, $C(=NOR^{a12})OR^{a12}$, $NR^{c13}C(=NR^{e13})NR^{c13}R^{d13}$, $NR^{c13}C(=NR^{e13})R^{b13}$, $NR^{c13}S(O)R^{b13}$, $NR^{c13}S(O)NR^{c13}R^{d13}$, $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$, $NR^{c13}S(O)(=NR^{e13})R^{b13}$, $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$, $S(O)R^{b13}$, $S(O)NR^{c13}R^{d13}$, $S(O)_2R^{b13}$, $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$, $OS(O)(=NR^{e13})R^{b13}$, y $OS(O)_2R^{b13}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1C} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1D} seleccionados independientemente;

cada R^{a13}, R^{c13}, y R^{d13} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a13}, R^{c13} y R^{d13} están cada uno opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1D} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c13} y R^{d13} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1D} seleccionados independientemente;

cada R^{b13} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b13} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1D} seleccionados independientemente;

cada R^{e13} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

cada R^{1D} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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 4-7miembros, fenil-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)- C_{1-6} alquil-, CN, NO_2, OR^{a14}, SR^{a14}, $NHOR^{a14}$, $C(O)R^{b14}$, $C(O)NR^{c14}R^{d14}$, $C(O)NR^{c14}(OR^{a14})$, $C(O)OR^{a14}$, $OC(O)R^{b14}$, $OC(O)NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}C(O)R^{b14}$, $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$, $NR^{c14}C(O)NR^{c14}R^{d14}$, $C(=NR^{e14})R^{b14}$, $C(=NR^{e14})NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}C(=NR^{e14})NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}C(=NR^{e14})R^{b14}$, $NR^{c14}S(O)R^{b14}$, $NR^{c14}S(O)NR^{c14}R^{d14}$, $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$, $NR^{c14}S(O)(=NR^{e14})R^{b14}$, $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$, $S(O)R^{b14}$, $S(O)NR^{c14}R^{d14}$, $S(O)_2R^{b14}$, $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$, $OS(O)(=NR^{e14})R^{b14}$, y $OS(O)_2R^{b14}$, donde el alquilo 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, fenil-alquilo C_{1-6-} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6-} , (heteroaril de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-6-}, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-6-} de R^{1D} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a14}, R^{c14}, y R^{d14} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a14}, R^{c14} y R^{d14} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c14} y R^{d14} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{b14} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b14} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e14} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

R^2 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, y $OS(O)_2R^{b2}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^2 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{a2}, R^{c2}, y R^{d2} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{b2} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b2} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6}- alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6}- alquilo-;

R^{2A} se selecciona de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a21}, SR^{a21}, $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, y $OS(O)_2R^{b21}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{2A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a21}, 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}, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo

de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aquilo- de R^{a21}, R^{c21} y R^{d21} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c21} y R^{d21} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{b21} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b21} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e21} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

R^3 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, y $OS(O)_2R^{b3}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{b3} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b3} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{e3} 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6}- alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6}-alquilo-;

R^{3A} se selecciona de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a31}, SR^{a31}, $NHOR^{a31}$, $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$, $C(O)OR^{a31}$, $OC(O)R^{b31}$, $OC(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(O)R^{b31}$, $NR^{c31}C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(=NR^{e31})R^{b31}$, $C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}$, $NR^{c31}S(O)_2R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}$, $NR^{c31}S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)R^{b31}$, $S(O)NR^{c31}R^{d31}$, $S(O)_2R^{b31}$, $S(O)_2NR^{c31}R^{d31}$, $OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}$, y $OS(O)_2R^{b31}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a31}, R^{c31}, y R^{d31} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7

miembros)-C_{1-6} aquilo- de R^{a31}, R^{c31} y R^{d31} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c31} y R^{d31} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{b31} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b31} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e31} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

R^4 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, y $OS(O)_2R^{b4}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-

C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^4 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{a4}, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

cada R^{b4} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{4A} seleccionados independientemente;

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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo-;

R^{4A} se selecciona de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a41}, SR^{a41}, $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, y $OS(O)_2R^{b41}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{4A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a41}, 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}, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aquilo- de R^{a41}, R^{c41} y R^{d41} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c41} y R^{d41} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con

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

cada R^{b41} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b41} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e41} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

R^5 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, y $OS(O)_2R^{b5}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente;

cada R^{a5}, R^{c5}, y R^{d5} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a5}, R^{c5} y R^{d5} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente;

cada R^{b5} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b5} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente;

cada R^{e5} 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6}- alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6}-alquilo-;

R^{5A} se selecciona de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6}

alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a51}, SR^{a51}, $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, y $OS(O)_2R^{b51}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{5A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a51}, R^{c51}, y R^{d51} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aquilo- de R^{a51}, R^{c51} y R^{d51} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c51} y R^{d51} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{b51} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b51} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e51} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

R^6 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a6}, SR^{a6}, $NHOR^{a6}$, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)NR^{c6}(OR^{a6})$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=NR^{e6})R^{b6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $OS(O)(=NR^{e6})R^{b6}$, y $OS(O)_2R^{b6}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^6 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente;

cada R^{a6}, R^{c6}, y R^{d6} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a6}, R^{c6} y R^{d6} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c6} y R^{d6} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente;

cada R^{b6} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente;

cada R^{e6} 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo-;

R^{6A} se selecciona de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a61}, SR^{a61}, $NHOR^{a61}$, $C(O)R^{b61}$, $C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $C(O)NR^{c61}(OR^{a61})$, $C(O)OR^{a61}$, $OC(O)R^{b61}$, $OC(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}C(O)R^{b61}$, $NR^{c61}C(O)OR^{a61}$, $NR^{c61}C(O)NR^{c61}R^{d61}$, $C(=NR^{e61})R^{b61}$, $C(=NR^{e61})NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}C(=NR^{e61})NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}C(=NR^{e61})R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)R^{b61}$,

$NR^{c61}S(O)NR^{c61}R^{d61}$, $NR^{c61}S(O)_2R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)(=NR^{e61})R^{b61}$, $NR^{c61}S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)R^{b61}$, $S(O)NR^{c61}R^{d61}$, $S(O)_2R^{b61}$, $S(O)_2NR^{c61}R^{d61}$, $OS(O)(=NR^{e61})R^{b61}$, y $OS(O)_2R^{b61}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{6A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a61}, R^{c61}, y R^{d61} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aquilo- de R^{a61}, R^{c61} y R^{d61} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c61} y R^{d61} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{b61} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b61} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e61} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

cada R^{c7} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{c7} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{7A} seleccionados independientemente;

cada R^{7A} se selecciona independientemente de halo, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-15}, cicloalquilo C_{3-15}, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 4-15 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a71}, SR^{a71}, $NHOR^{a71}$, $C(O)R^{b71}$, $C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $C(O)NR^{c71}(OR^{a71})$, $C(O)OR^{a71}$, $OC(O)R^{b71}$, $OC(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}C(O)R^{b71}$, $NR^{c71}C(O)OR^{a71}$, $NR^{c71}C(O)NR^{c71}R^{d71}$, $C(=NR^{e71})R^{b71}$, $C(=NR^{e71})NR^{c71}R^{d71}$, $C(=NOR^{a71})R^{b71}$, $C(=NOR^{a71})OR^{a71}$, $NR^{c71}C(=NR^{e71})NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}C(=NR^{e71})R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)NR^{c71}R^{d71}$, $NR^{c71}S(O)_2R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)(=NR^{e71})R^{b71}$, $NR^{c71}S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)R^{b71}$, $S(O)NR^{c71}R^{d71}$, $S(O)_2R^{b71}$, $S(O)_2NR^{c71}R^{d71}$, $OS(O)(=NR^{e71})R^{b71}$, y $OS(O)_2R^{b71}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{7A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{7B} seleccionados independientemente;

cada R^{a71}, R^{c71}, y R^{d71} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a71}, R^{c71} y R^{d71} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{7B} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c71} y R^{d71} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{7B} seleccionados independientemente;

cada R^{b71} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b71} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{7B} seleccionados independientemente;

cada R^{e71} 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}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6-} alquilo-;

cada R^{7B} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a72}, SR^{a72}, $NHOR^{a72}$, $C(O)R^{b72}$, $C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $C(O)NR^{c72}(OR^{a72})$, $C(O)OR^{a72}$, $OC(O)R^{b72}$, $OC(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}C(O)R^{b72}$, $NR^{c72}C(O)OR^{a72}$, $NR^{c72}C(O)NR^{c72}R^{d72}$, $C(=NR^{e72})R^{b72}$, $C(=NR^{e72})NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}C(=NR^{e72})NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}C(=NR^{e72})R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)NR^{c72}R^{d72}$, $NR^{c72}S(O)_2R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)(=NR^{e72})R^{b72}$, $NR^{c72}S(O)_2NR^{c72}R^{d72}$, $S(O)R^{b72}$, $S(O)NR^{c72}R^{d72}$, $S(O)_2R^{b72}$, $S(O)_2NR^{c72}R^{d72}$, $OS(O)(=NR^{e72})R^{b72}$, y $OS(O)_2R^{b72}$, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{7B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{a72}, R^{c72}, y R^{d72} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{a72}, R^{c72} y R^{d72} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c72} y R^{d72} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heteroarilo de 5-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros o el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{b72} se selecciona independientemente de H, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y

(heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{b72} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente;

cada R^{e72} 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}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6}-alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

cada R^M se selecciona independientemente de H, OH, halo, oxo, CN, C(O)OH, NH_2, NO_2, SF_5, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-.

En algunas modalidades, U es CR^3.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona de H y alquilo de C_{1-6}.

En algunas modalidades, U es CH o N.

En algunas modalidades, U es CH.

En algunas modalidades, U es N.

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

En algunas modalidades, X es CR^4.

En algunas modalidades, X es NR^4.

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

En algunas modalidades, R^4 es H o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^4 es H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, R^4 es H, metilo o etilo.

En algunas modalidades, X es CH, CCH_3, N o $-NCH_2CH_3$.

En algunas modalidades, X es N.

En algunas modalidades, X es S.

En algunas modalidades, X es O.

En algunas modalidades, X es CH, CCH_3, N, $-NCH_2CH_3$, S, o O.

En algunas modalidades, Y es CR^5 o N.

En algunas modalidades, Y es N.

En algunas modalidades, Y es CR^5.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $NHOR^{a5}$, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, y $OS(O)_2R^{b5}$, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, metilo, etilo, difluorometilo y pirazolilo, en donde el metilo, etilo y pirazolilo de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, metilo, etilo, difluorometilo y pirazolilo, en donde el metilo, etilo y pirazolilo de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, etilo, difluorometilo y pirazolilo, en donde el etilo y pirazolilo de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, etilo, difluorometilo y pirazolilo, en donde el etilo y pirazolilo de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{5A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y CN, en donde alquilo 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} aquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} aqluilo- de R^{5A} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^M seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{5A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y CN.

En algunas modalidades, cada R^{5A} se selecciona independientemente de 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 y CN.

En algunas modalidades, cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y CN.

En algunas modalidades, cada R^{5A} es CN.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y CN.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y CN.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN.

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

haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con ciano.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con ciano.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, D, metilo, cianoetilo, difluorometilo y pirazolilo.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, metilo, cianoetilo, difluorometilo y pirazolilo.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, cianoetilo, difluorometilo y pirazolilo.

En algunas modalidades, Z es CR^6, NR^6, o S.

En algunas modalidades, Z es CR^6.

En algunas modalidades, Z es NR^6.

En algunas modalidades, Z es S.

En algunas modalidades, R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^6 es H, alquilo C_{1-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6}

alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^6 es H, alquilo C_{1-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{6A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN y $NR^{c61}R^{d61}$.

En algunas modalidades, cada R^{6A} se selecciona independientemente de $NR^{c61}R^{d61}$.

En algunas modalidades, cada R^{a61}, R^{b61}, R^{c61}, y R^{d61} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a61}, R^{b61}, R^{c61}, y R^{d61} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{c61} y R^{d61} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{c61} y R^{d61} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{6A} se selecciona independientemente de $NR^{c61}R^{d61}$, en donde cada R^{c61} y R^{d61} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{6A} se selecciona independientemente de $NR^{c61}R^{d61}$, en donde cada R^{c61} y R^{d61} es un alquilo C_{1-6} seleccionado independientemente.

En algunas modalidades, R^6 es H, alquilo $C_{1-6,}$ C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por $NR^{c61}R^{d61}$, en donde el R^{c61} y R^{d61} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^6 es H, alquilo $C_{1-6,}$ C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por $NR^{c61}R^{d61}$, en donde el R^{c61} y R^{d61} son, cada uno,

un alquilo C_{1-6} seleccionado independientemente.

En algunas modalidades, R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, R^6 es H o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^6 es H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, R^6 es H, metilo, ciclopropilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo y dimetilaminoetilo.

En algunas modalidades, R^6 es H o metilo.

En algunas modalidades, R^6 es H.

En algunas modalidades, R^6 es metilo.

En algunas modalidades, R^6 es ciclopropilmetilo.

En algunas modalidades, R^6 es tetrahidrofuranilmetilo.

En algunas modalidades, R^6 es dimetilaminoetilo.

En algunas modalidades, Z es CH, NCH_3, $NCH_2CH_2N(CH_3)_2$, NCH_2-ciclopropilo, NCH_2-tetrahidrofuranilo o S.

En algunas modalidades, Z es CH, NCH_3 o S.

En algunas modalidades, Z es CH.

En algunas modalidades, Z es NCH_3.

En algunas modalidades, Z es $NCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, Z es NCH_2-ciclopropilo.

En algunas modalidades, Z es NCH_2-tetrahidrofuranilo.

En algunas modalidades, Z es S.

En algunas modalidades, R^1 es Cy^1.

En algunas modalidades, R^1 es L-Cy^1.

En algunas modalidades, Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que está sustituido con 2 o 3 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

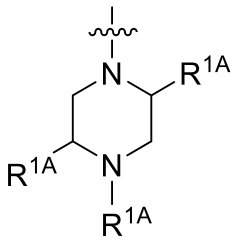
En algunas modalidades, Cy^1 es piperazinilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es piperazinilo, que está opcionalmente sustituido con 2 o 3 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es piperazinilo, que está sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

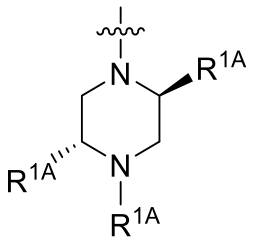
En algunas modalidades, Cy^1 es piperazinilo, que está sustituido con 2 o 3 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, Cy^1 es:



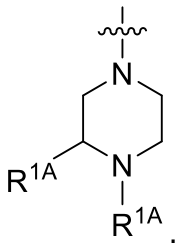
.

En algunas modalidades, Cy^1 es:

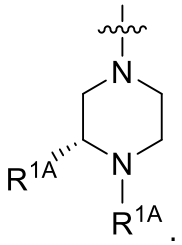


.

En algunas modalidades, Cy^1 es:



En algunas modalidades, Cy^1 es:



En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{6-10} arilo, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilos de 5-10 miembros y heterocicloalquilos de 4-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente.

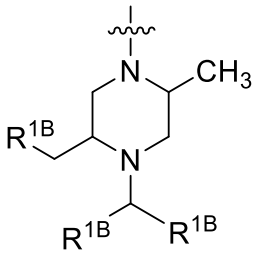
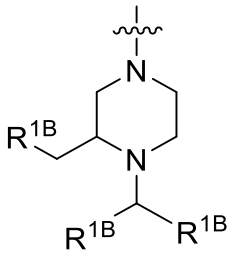
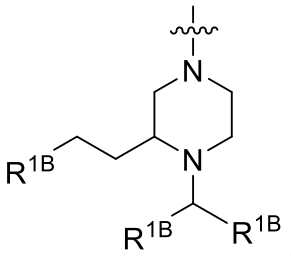
En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados

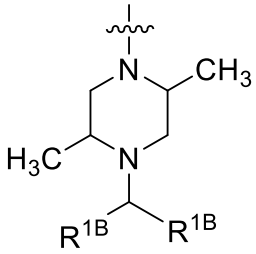
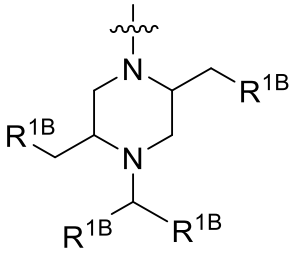
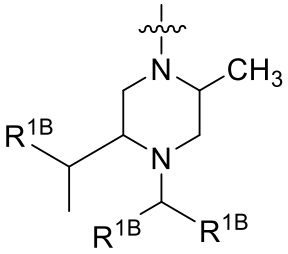
independientemente.

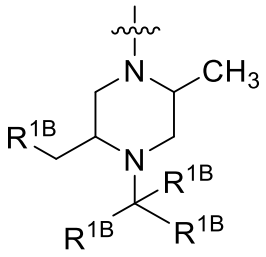
En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona de alquilo de C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente.

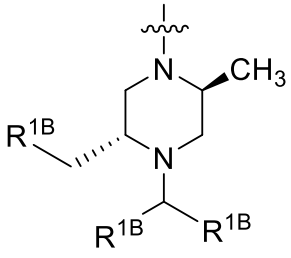
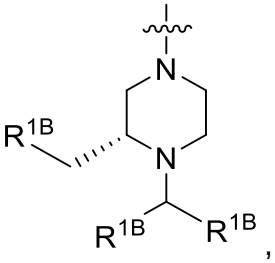
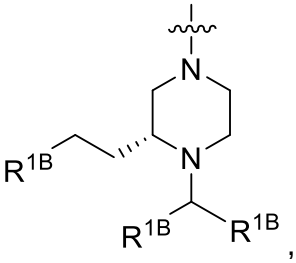
En algunas modalidades, Cy^1 es:

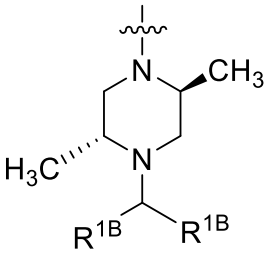
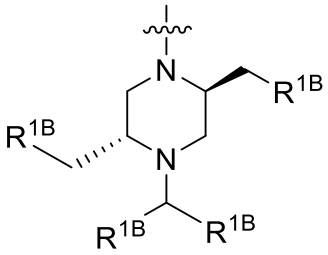
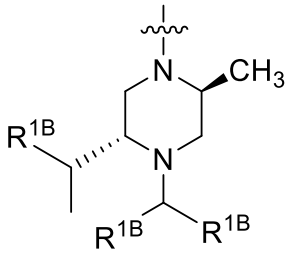

,

,

,

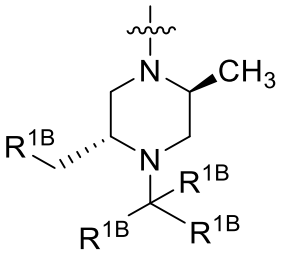

,

,

, o


.

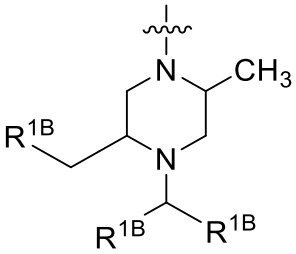
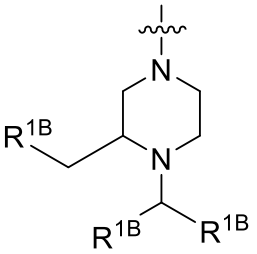
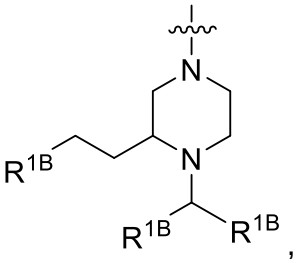
En algunas modalidades, Cy^1 es:

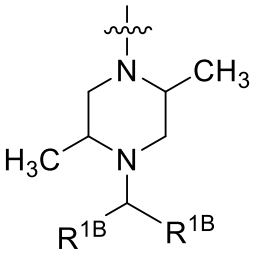
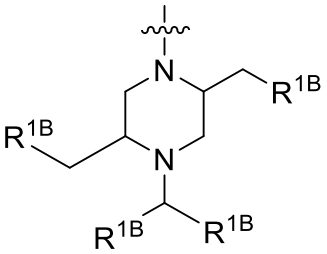

,

,

,




, o

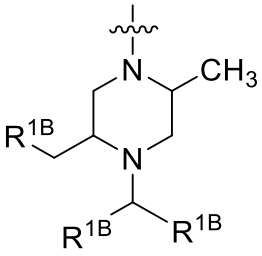
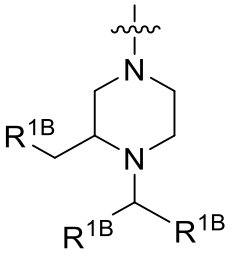
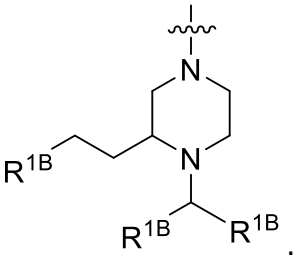

.

En algunas modalidades, Cy^1 es:

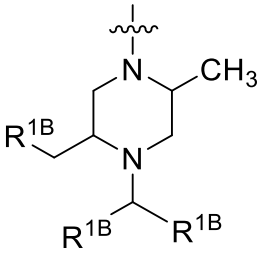
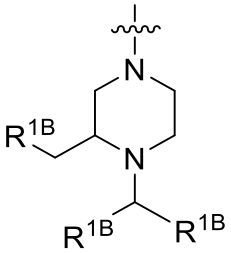
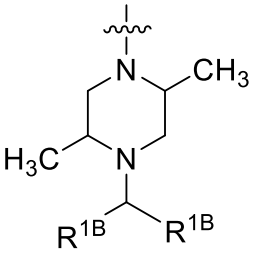



,

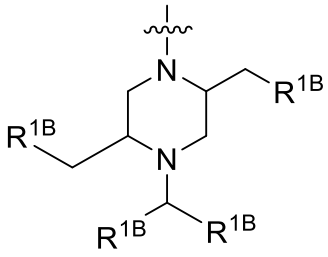


, o .

En algunas modalidades, Cy^1 es:




, o .

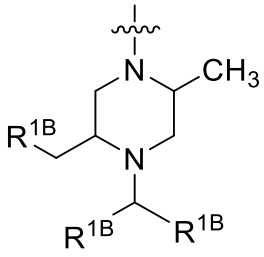
En algunas modalidades, Cy^1 es:




, o

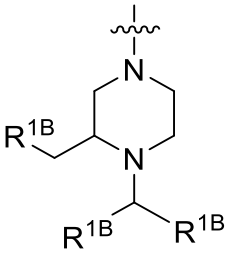


.

En algunas modalidades, Cy^1 es:

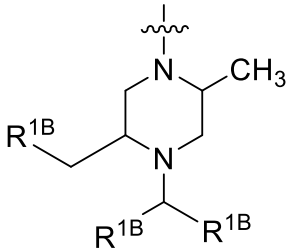


o

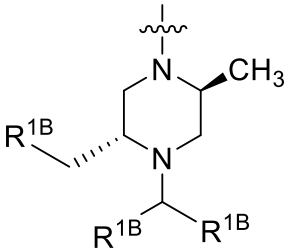


.

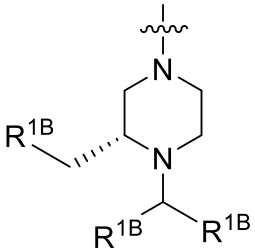
En algunas modalidades, Cy^1 es:



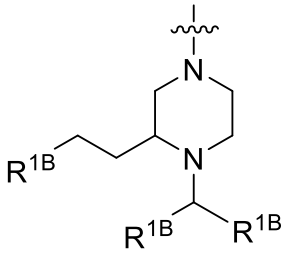
,



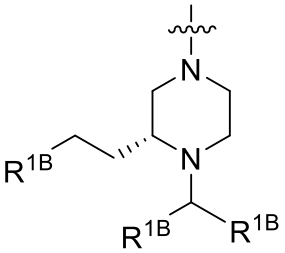
,



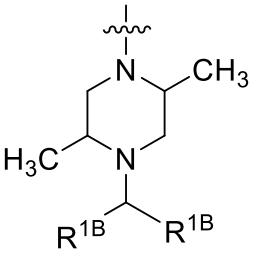
,



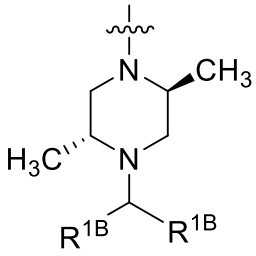
,



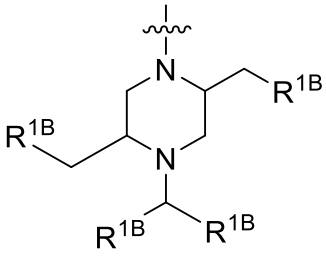
,



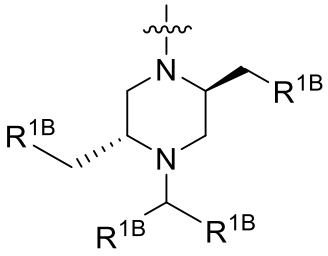
,



,

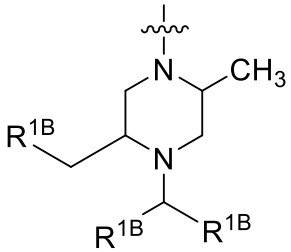


o

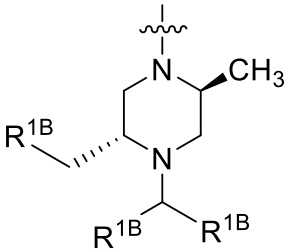


.

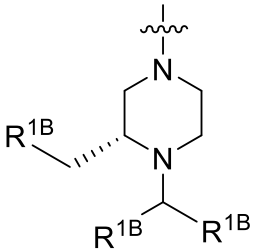
En algunas modalidades, Cy^1 es:



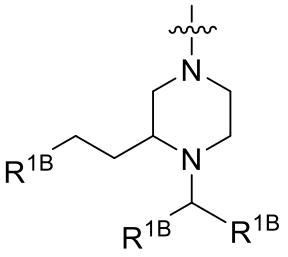
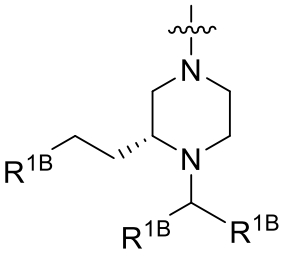
,



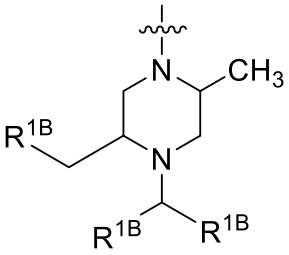
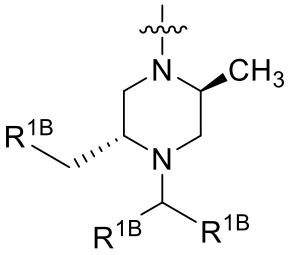
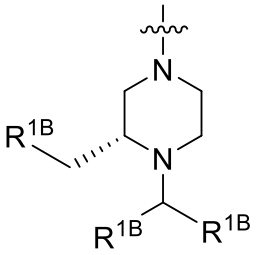
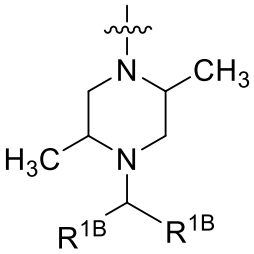
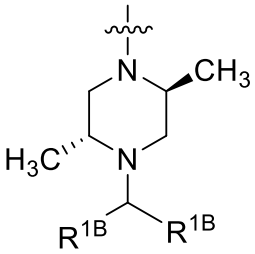
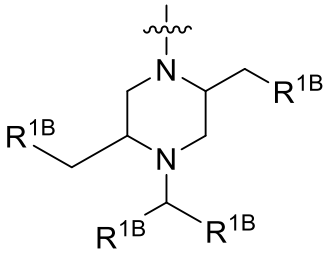
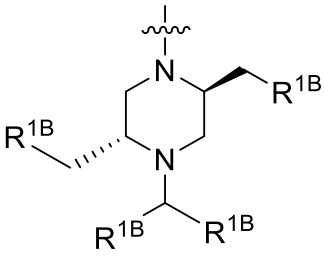
,



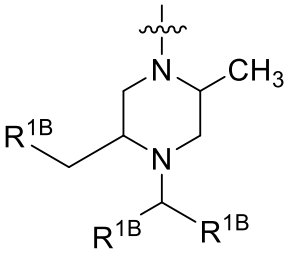
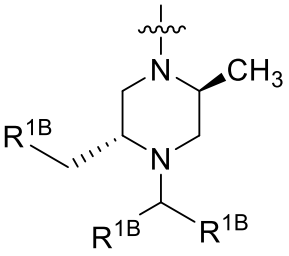
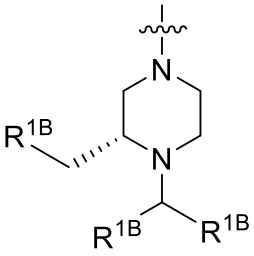
,

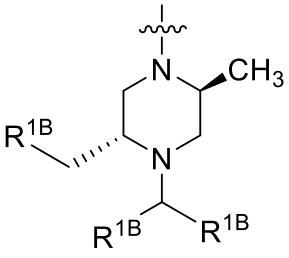
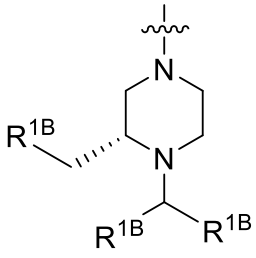
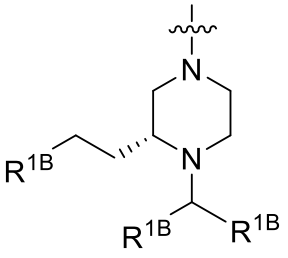
En algunas modalidades, Cy^1 es:

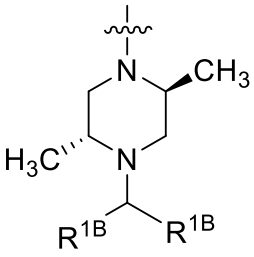
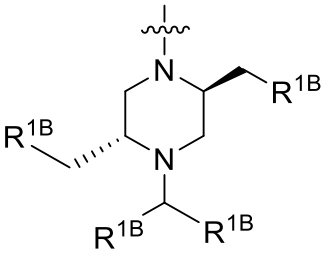








En algunas modalidades, Cy^1 es:

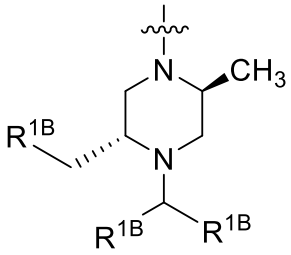
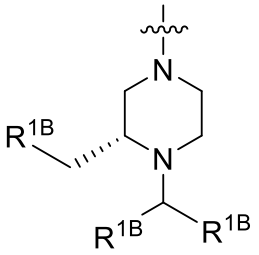
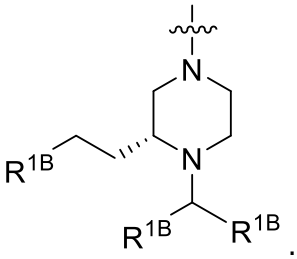




En algunas modalidades, Cy^1 es:

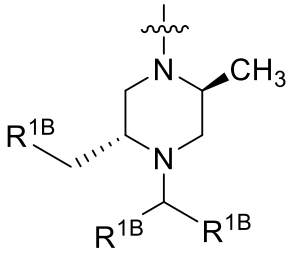
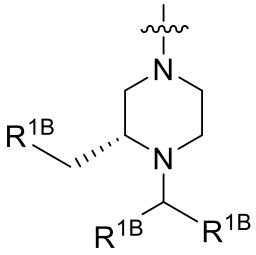
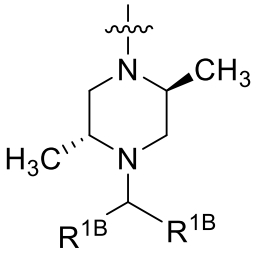




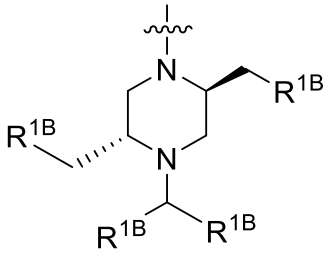
En algunas modalidades, Cy^1 es:

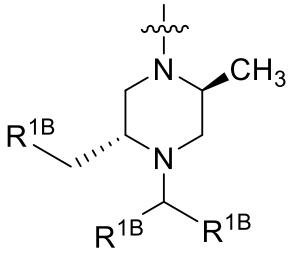
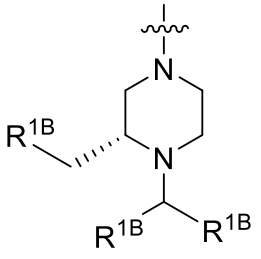
En algunas modalidades, Cy^1 es:

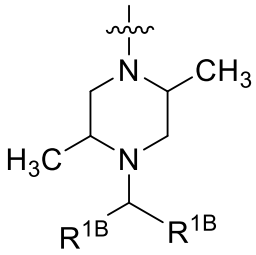
En algunas modalidades, Cy^1 es:



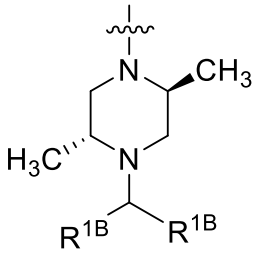
En algunas modalidades, Cy^1 es:

En algunas modalidades, Cy^1 es:



En algunas modalidades, Cy^1 es:



.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, y OR^{a12}, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alqulo C_{1-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenil-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenil-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenil-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenil-C_{1-6}

alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN y OR^{a12}, en donde el fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{1B} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros de R^{1B}

están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, CN y metoxi, en donde cada metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, y OR^{a13}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6} de R^{1C} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1D} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN y OR^{a13}.

En algunas modalidades, cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN y OR^{a13}.

En algunas modalidades, cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN y OR^{a13}; y

cada R^{a13} 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, cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN y OR^{a13}; y

cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1C} se selecciona independientemente de cloro, fluoro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, CN, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi e hidroxi.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, piridinilo, CN, y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, y piridinilo de R^{1B} está, cada uno, opcionalmente

sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, y OR^{a13}.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, piridinilo, CN y OR^{a12}, en donde el fenilo y el piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halo o OR^{a13} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, CN y metoxi, en donde cada metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente de halo, alqulilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN y OR^{a13}.

En algunas modalidades, cada R^{a12}, R^{b12}, R^{c12}, y R^{d12} 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, cada R^{a12}, R^{b12}, R^{c12}, y R^{d12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a13}, R^{b13}, R^{c13}, y R^{d13} 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, cada R^{a13}, R^{b13}, R^{c13}, y R^{d13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a13} 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, cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{a13} es haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a13} es haloalquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{a13} es trifluorometilo.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, piridinilo, CN y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente

sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, y OR^{a13};

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}. y

cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo de R^{1B} está, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente; y

cada R^{a12} 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, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, piridinilo, CN y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN y OR^{a13};

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}; y

cada R^{a13} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, piridinilo, CN y OR^{a12}, en donde el fenilo y el piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halo o OR^{a13} seleccionados independientemente;

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}; y

cada R^{a13} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de fenilo, CN y OR^{a12}; en donde el fenilo de R^{1B} está, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente; y

cada R^{a12} 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, R^{1B} se selecciona independientemente de

fenilo, CN y OR^{a12}, en donde el fenilo de R^{1B} está, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente; y

cada R^{a12} 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, cada R^{1B} se selecciona independientemente de fenilo, CN y OR^{a12}, en donde el fenilo de R^{1B} está, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halo seleccionados independientemente; y

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, CN, hidroxi y metoxi, en donde cada metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente de halo, alqulilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN y OR^{a13}; y

cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, CN, y metoxi, en donde cada metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente de halo, alqulilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN y OR^{a13}; y

cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

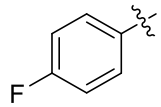
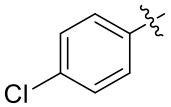
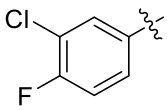
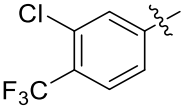
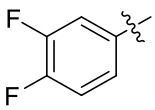
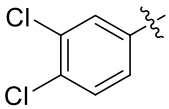
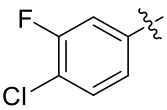
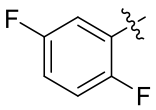
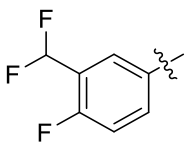
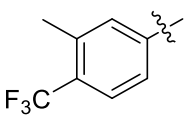
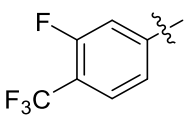
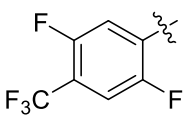
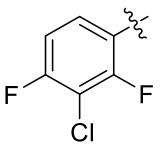
En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, CN, hidroxi y metoxi, en donde cada metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, CN, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi e hidroxi.

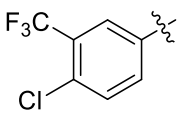
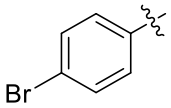
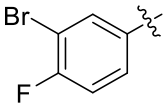
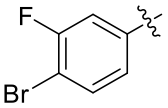
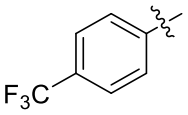
En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, CN, y metoxi, en donde

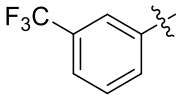
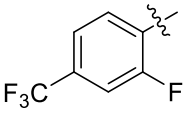
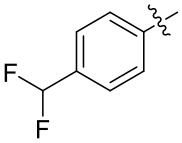
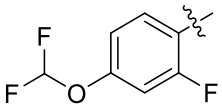
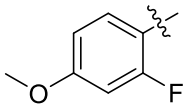
cada metilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, fenilo y piridinilo de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente de cloro, fluoro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, CN, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi e hidroxi.

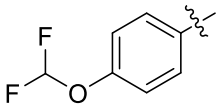
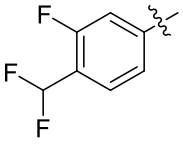
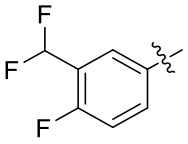
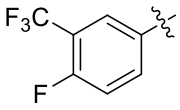
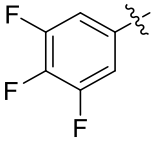
En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de isopropilo, hidroximetilo, difluorociclobutilo, trifluorometilciclobutilo, difluorociclohexilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo diclorofenilo, bromofenilo, bromofluorofenilo, clorofluorofenilo, (fluoro)(difluorometil)fenilo, (fluoro)(trifluorometil)fenilo, (cloro)(metil)fenilo, difluorometilfenilo, trifluorometilfenilo, (trifluorometil)(metil)fenilo, (trifluorometil)(difluoro)fenilo, (cloro)(trifluorometil)fenilo, (cloro)(difluoro)fenilo, (trifluorometoxi)(fluoro)fenilo, trifluorometoxifenilo, metoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilpiridinilo, (trifluorometil)(fluoro)piridinilo, trifluorometoxipiridinilo, CN, hidroxi y metoxi.

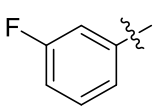
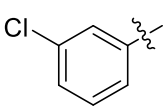
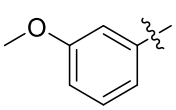
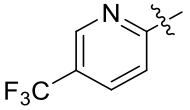
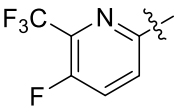
En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de isopropilo, hidroximetilo, difluorociclobutilo, trifluorometilciclobutilo, difluorociclohexilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo diclorofenilo, bromofenilo, bromofluorofenilo, clorofluorofenilo, (fluoro)(difluorometil)fenilo, (fluoro)(trifluorometil)fenilo, (cloro)(metil)fenilo, difluorometilfenilo, trifluorometilfenilo, (trifluorometil)(metil)fenilo, (trifluorometil)(difluoro)fenilo, (cloro)(trifluorometil)fenilo, (cloro)(difluoro)fenilo, (trifluorometoxi)(fluoro)fenilo, trifluorometoxifenilo, metoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilpiridinilo, (trifluorometil)(fluoro)piridinilo, trifluorometoxipiridinilo, CN y metoxi.

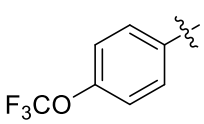
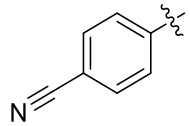
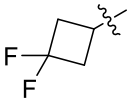
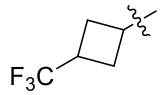
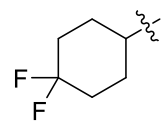
En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de isopropilo, CN, metoxi, hidroxi, hidroximetil,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

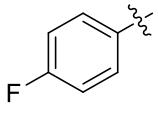
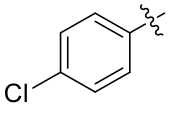
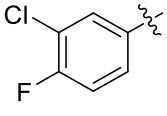
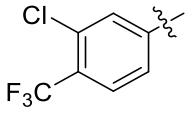
 ,  ,  ,  ,  ,

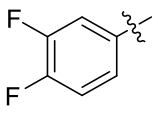
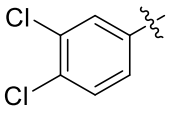
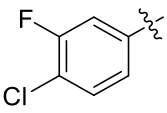
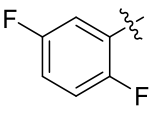
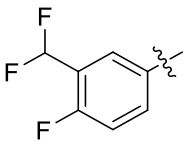
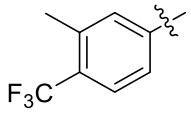
 ,  ,  ,  ,  ,

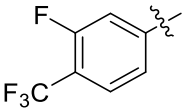
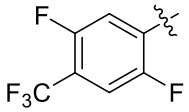
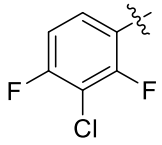
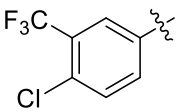
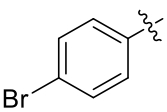
 ,  ,  ,  ,  ,

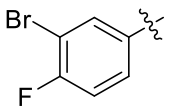
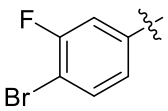
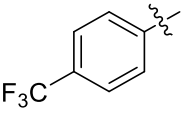
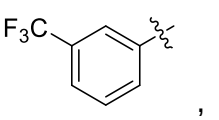
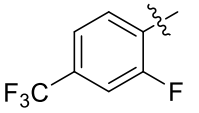
 ,  ,  ,  ,  ,

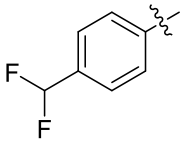
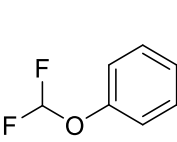
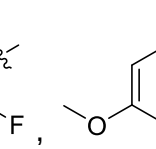
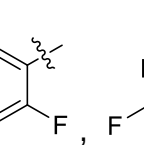
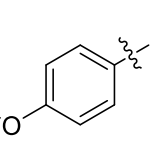
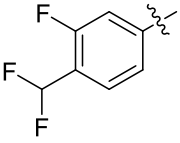
 ,  ,  ,  ,  .

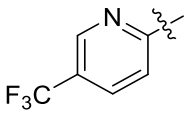
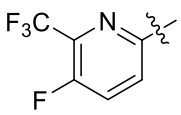
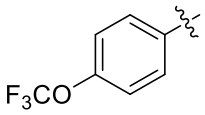
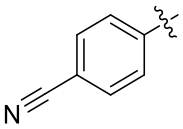
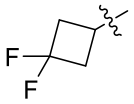
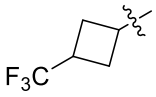
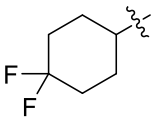
En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de CN, metoxi, hidroxi,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de isopropilo, fluorofenilo, trifluorometoxipiridinilo, CN y metoxi.

En algunas modalidades, cada R^{1B} se selecciona independientemente de fluorofenilo, CN y metoxi.

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

En algunas modalidades, R^2 se selecciona de H, 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, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el 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 y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona 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 el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona de H, metilo y ciclopropilo.

En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^2 es metilo.

En algunas modalidades, R^2 es ciclopropilo.

En algunas modalidades:

cada ---- es un enlace simple o doble, en donde al menos un ---- es un enlace doble;

U es CH o N;

X es CR^4, N, NR^4, S u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CR^6, NR^6, o S;

R^1 es Cy^1 o L-Cy^1;

L es NR^{c7}, O, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3};

Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-10}, un heteroarilo de 5-15 miembros o un heterocicloalquilo de 4-15 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-10}, el heteroarilo de 5-15 miembros o el heterocicloalquilo de 4-15 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6}

alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, y OR^{a12}, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a13};

cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^2 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

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

R^5 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-}

$_{6}$ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN;

R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{6A} seleccionados independientemente;

cada R^{6A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, y $NR^{c61}R^{d61}$;

cada R^{c61} y R^{d61} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}; y

R^{c7} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-.

En algunas modalidades de la modalidad anterior, R^5 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

cada ⎓ es un enlace simple o doble, en donde al menos un ⎓ es un enlace doble;

U es CH o N;

X es CR^4, N, NR^4, S u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CR^6, NR^6, o S;

R^1 es Cy^1 o L-Cy^1;

L es NR^{c7}, O, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3};

Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-10}, un heteroarilo de 5-15 miembros o un heterocicloalquilo de 4-15 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-10}, el heteroarilo de 5-15 miembros o el heterocicloalquilo de 4-15 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, y OR^{a12}, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados

independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y CN;

R^2 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

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

R^5 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6},

haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN;

R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}; y

R^{c7} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-.

En algunas modalidades de la modalidad anterior, R^5 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

U es CH o N;

X es CR^4, N, NR^4, S u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CR^6, NR^6, o S;

R^1 es Cy^1;

Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-7}, un heteroarilo de 5-6 miembros, o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-7}, el heteroarilo de 5-6 miembros, y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, y OR^{a13};

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

cada R^{a13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^2 se selecciona de H, 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, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el 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, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre H, D, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN;

R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, o (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el alquilo C_{1-6}, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-

7 miembros)-C_{1-6} alquilo- están, cada uno, opcionalmente sustituidos por $NR^{c61}R^{d61}$; y

cada R^{c61} y R^{d61} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades de la modalidad anterior, R^5 se selecciona de H, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

cada $\overline{\quad}$ es un enlace simple o doble, en donde al menos un $\overline{\quad}$ es un enlace doble;

U es CH o N;

X es CR^4, N, NR^4, S u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CR^6, NR^6, o S;

R^1 es Cy^1 o L-Cy^1;

L es NR^{c7}, O, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3};

Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros están, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados

independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, NO_2, y OR^{a12}, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, oxo, 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y CN;

R^2 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{2A} se selecciona independientemente de 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, fenilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-7} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C_{1-6} alquilo-;

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

R^5 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN;

R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}; y

R^{c7} 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-.

En algunas modalidades de la modalidad anterior, R^5 se selecciona de H, 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, en donde el 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, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades:

U es CH o N;

X es CH, CCH_3, N, $-NCH_2CH_3$, S, u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CH, NCH_3, $NCH_2CH_2N(CH_3)_2$, NCH_2-ciclopropilo, NCH_2-tetrahidrofuranoil, o S;

R^1 es Cy^1;

Cy^1 es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN y OR^{a12}, en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, y OR^{a13};

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

cada R^{a13} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN.

En algunas modalidades:

U es CH o N;

X es CH, CCH_3, N, $-NCH_2CH_3$, S, u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CH, NCH_3, $NCH_2CH_2N(CH_3)_2$, NCH_2-ciclopropilo, NCH_2-tetrahidrofuranoil, o S;

R^1 es Cy^1;

Cy^1 es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente

cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, y OR^{a13};

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

cada R^{a13} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN.

En algunas modalidades:

U es CH o N;

X es CR^4, N, NR^4, S u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CR^6, NR^6, o S;

R^1 es Cy^1;

Cy^1 es un cicloalquilo C_{3-7}, un heteroarilo de 5-6 miembros, o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-7}, el heteroarilo de 5-6 miembros, y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

cada R^{1A} se selecciona independientemente de halo, oxo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2,

3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, CN, y OR^{a12}, en donde el arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo-C_{1-6} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo-C_{1-6} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C_{1-6} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C_{1-6} alquilo- de R^{1B} están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente;

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

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

R^2 se selecciona de H, 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, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el 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, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros R^2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

R^4 es H o alquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre H, 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 y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el 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^5 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente.

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN;

R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades:

U es CH o N;

X es CH, CCH_3, N, $-NCH_2CH_3$, S, u O;

Y es CR^5 o N;

Z es CH, NCH_3, o S;

R^1 es Cy^1;

Cy^1 es un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente;

cada R^{1B} se selecciona independientemente de fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, y OR^{a12}, en donde el fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{1B} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1C} seleccionados independientemente.

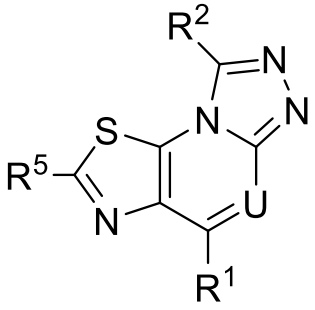
cada R^{1C} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y CN;

cada R^{a12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^5 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5A} seleccionados independientemente; y

cada R^{5A} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y CN.

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

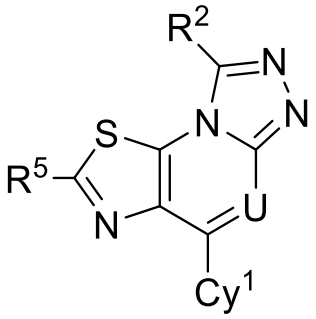


II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de

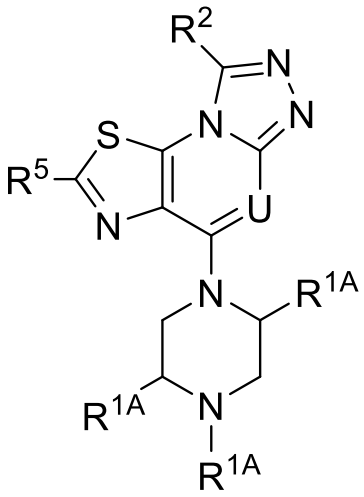
Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

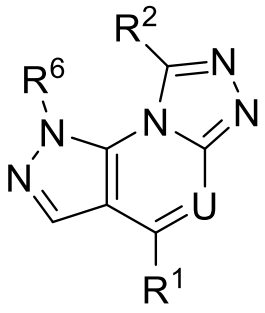
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IIb:



IIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

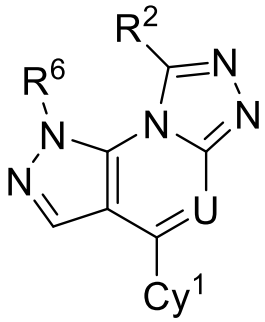


III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de

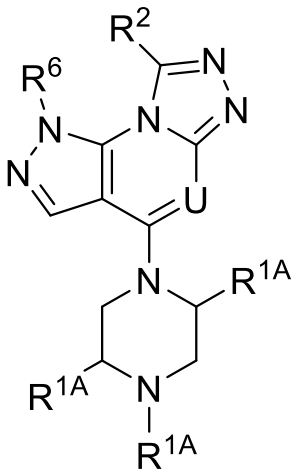
Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

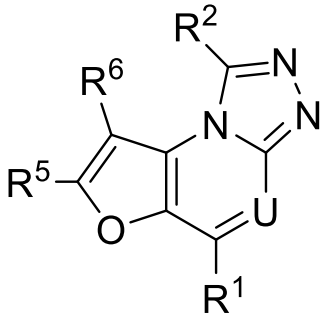
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IIIb:



IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

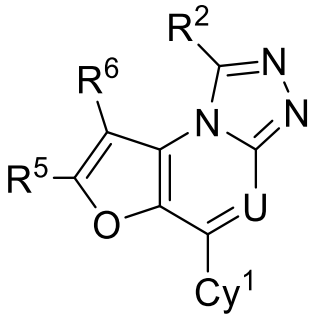


IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de

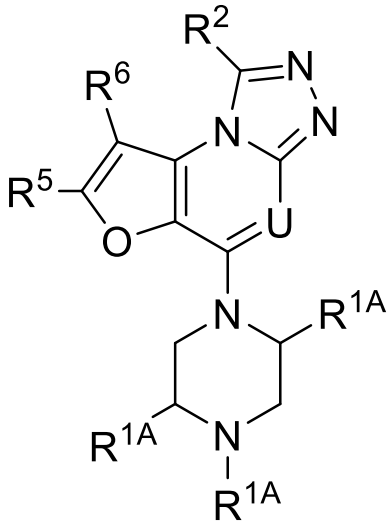
Fórmula IVa:



IVa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

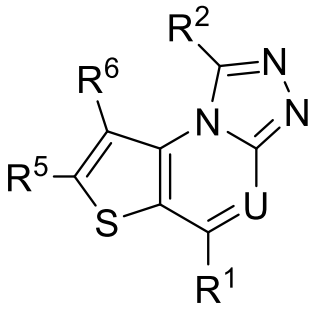
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IVb:



IVb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

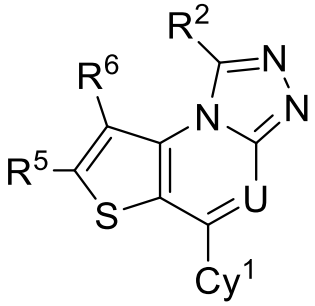
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula V:



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

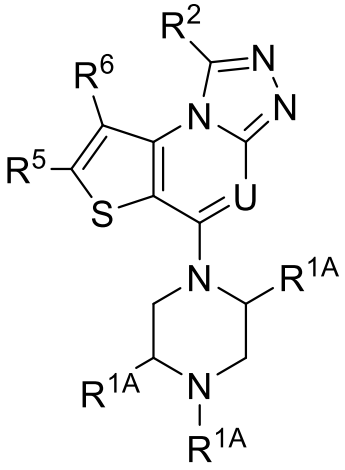
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Va:



Va

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

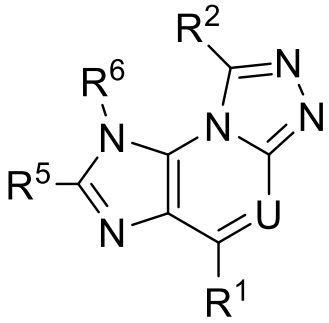
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Vb:



Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

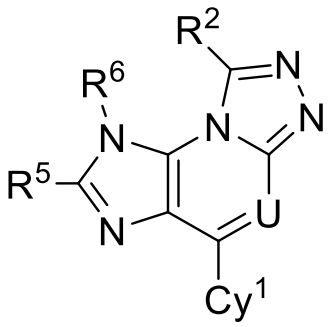
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VI:



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

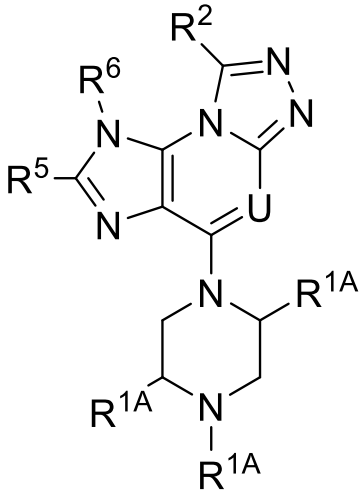
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIa:



VIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

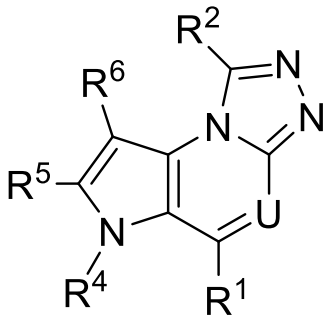
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIb:



VIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

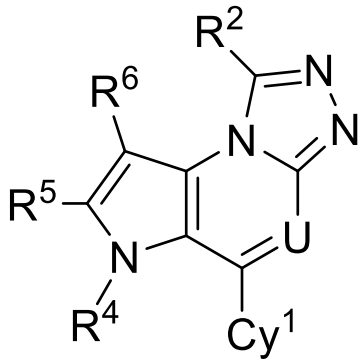
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

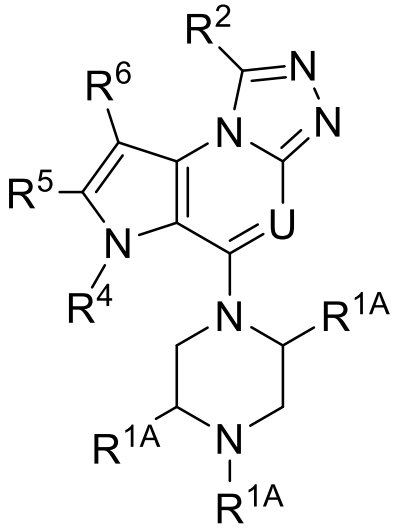
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIa:



VIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

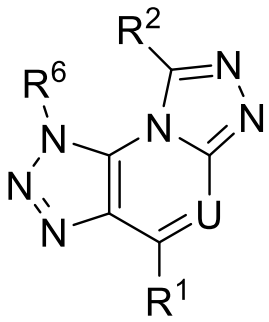
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIb:



VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

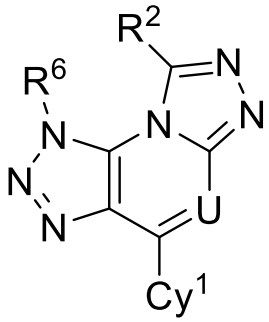
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

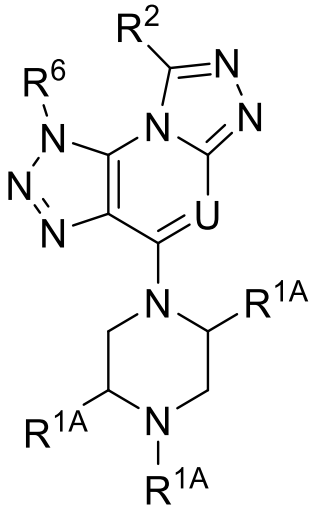
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIIa:



VIIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIIb:

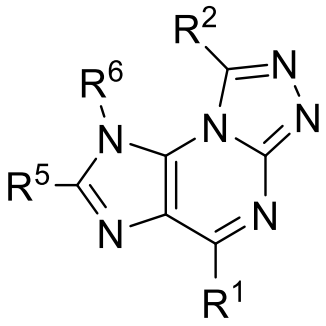


VIIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de

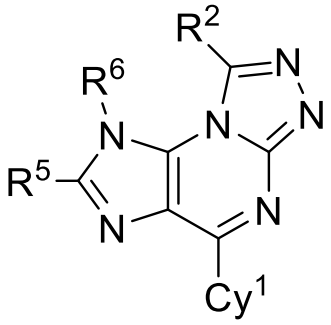
Fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

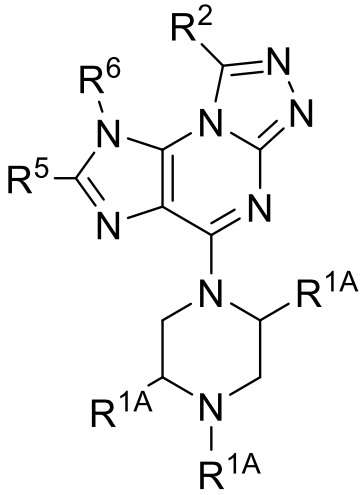
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IXa:



IXa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

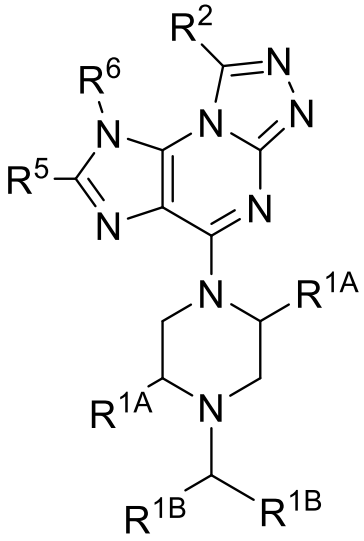
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IXb:



IXb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

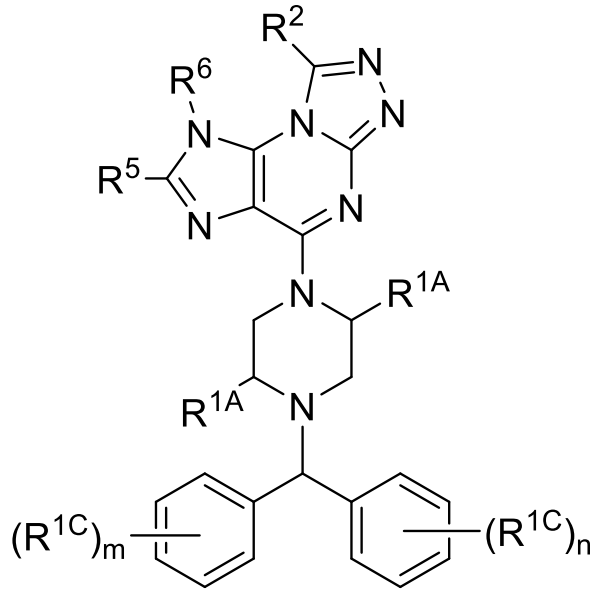
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula X:



X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xa:



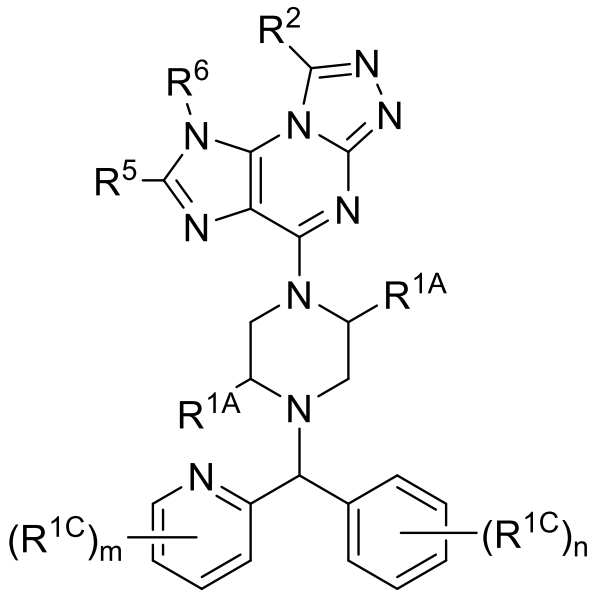
Xa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

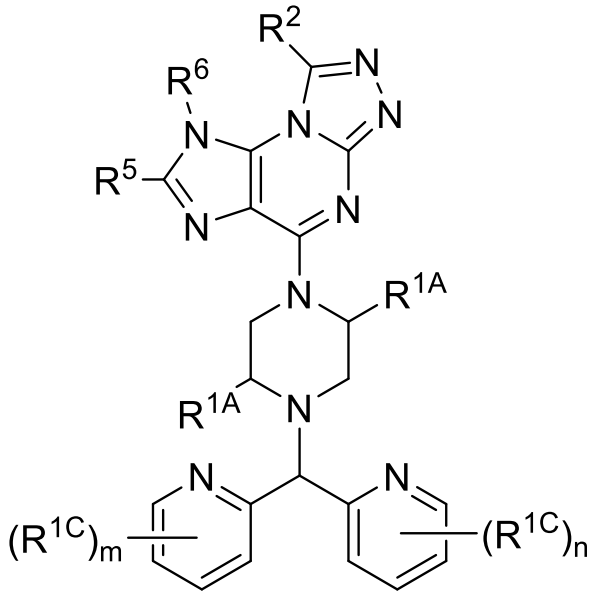
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xb:



Xb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xc:



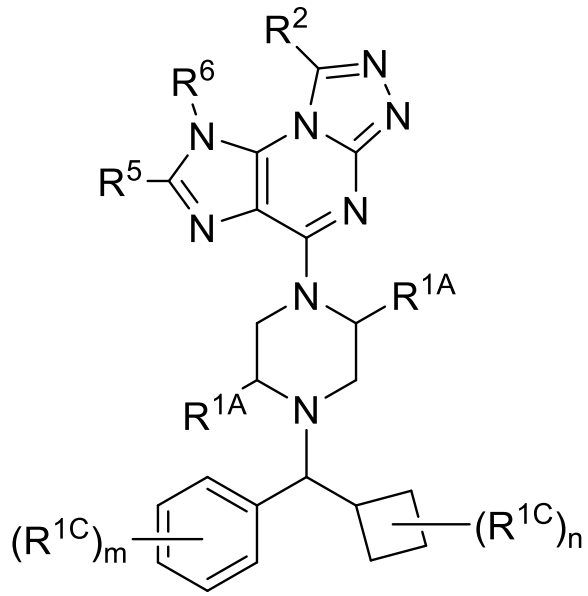
Xc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xd:



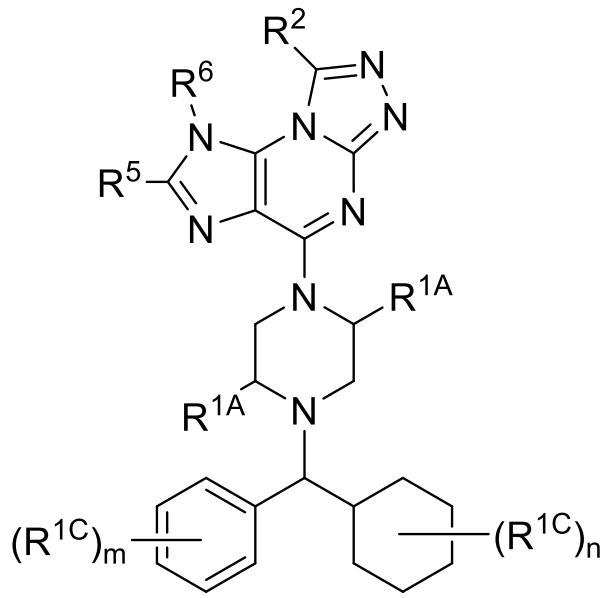
Xd

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

n es 0, 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xe:



Xe

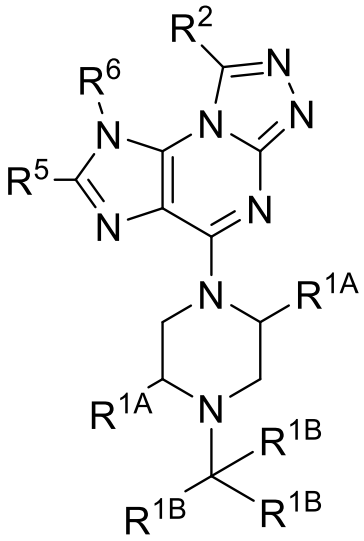
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de

Fórmula XI:



XI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades de las Fórmulas X, Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, y XI, cada R^{1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de las Fórmulas X, Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, y XI, cada R^{1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está, cada uno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1B} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento se selecciona de:

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metiltiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(difluorometil)tiazolo[4,5-*e]*[1,2, 4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

3-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pirimidin-2-il)propanonitrilo;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1*H*-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina

5-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)furo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

5-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

5-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-etil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

5-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina;

4-((2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;

2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(8-ciclopropiltiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo;

2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;

(*R*)-3-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)propanonitrilo;

4-((*2S,5R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(3,4-diclorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(3,4-diclorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-metilfenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-

[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(2,5-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2- il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-bromofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-bromo-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-bromo-3-fluorofenilo)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-bromofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(difluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-

[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-

[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-(difluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*S*)-(4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-(4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil) -1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil) -1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2- il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-

1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4,4-difluorociclohexil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

((2*S*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)metanol;

(*R*)-1-((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)etan-1-ol;

(*S*)-1-((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)etan-1-ol;

2-((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-

metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-5-etil-2-metil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-5-etil-2-metil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-5-etil-2-metil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-5-etil-2-metil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo;

4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)metanol;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil)-2,5-

dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina; y

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento se selecciona de:

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

2-(4-((2*S,*5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((4-bromo-3-fluorofenilo)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-

(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*S*)-(4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-(4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina;

2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina;

4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina; y

4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente

documento es 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, se describe en el contexto de modalidades separadas, también se puede proporcionar en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En varios puntos de la presente memoria descriptiva se describen sustituyentes de enlace divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace divalente incluya las formas anterior y posterior del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R'')$_n$- incluye tanto -NR(CR'R'')$_n$- y -(CR'R'')$_n$NR-. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de enlace, las variables de Markush enumeradas para ese grupo se entienden como grupos de enlace.

El término «n miembros», donde n es un número entero, describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo

de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro- naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

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

Tal como se usa en el presente documento, la frase «cada “variable” se selecciona de forma independiente» significa sustancialmente lo mismo que «en cada aparición “variable” se selecciona de».

A lo largo de las definiciones, los términos «C_{n-m}» y «C_{m-n}» indican un rango que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-6}, y similares.

Como se usa en el presente, el término «alquilo C_{n-m}», usado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, con n a m carbonos. Los ejemplos de restos de alquilo incluyen, entre otros, grupos químicos como metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (n-Pr), isopropilo (iPr), n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, de 2 a 3 átomos de carbono, o 1 a 2 átomos de carbono.

Como se usa en el presente, «alquenilo C_{n-m}» se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquenilo contiene entre 2 a 6, 2 a 4, o 2 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en el presente, «alquinilo C_{n-m}» se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene n a m carbonos.

Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, entre otros, etinilo, propin-1-il, propin-2-il y similares. En algunas modalidades, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente, el término «alcoxi C_{n-m}», empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, entre otros, 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.

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

Como se usa en el presente documento, «halo» se refiere a F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, un halo es F, Cl o Br. En algunas modalidades, un halo es F o Cl. En algunas modalidades, un halo es F. En algunas modalidades, un halo es Cl.

Como se usa en el presente, «haloalcoxi C_{n-m}» se refiere 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 solo está fluorado. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, entre 1 y 4 o entre 1 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término «haloalquilo C_{n-m}», empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene desde un átomo de halógeno hasta 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde «s» es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo solo está 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 grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F,

CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares.

Como se usa en el presente, el término «cicloalquilo» hace referencia a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye grupos alquilo y alquenilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados), espirociclos y anillos con puente (por ejemplo, un grupo bicicloalquilo con puente). Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido (por ejemplo, C(O) o C(S)). También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, los derivados benzo o tienilo del ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos formadores de 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 cicloalquilo C_{4-10} espirociclo o con puente (por ejemplo, grupo bicicloalquilo con puente). Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptanoilo, biciclo[3.1.1]heptanoilo, biciclo[2.2.2]octanoilo, espiro[3.3]heptanoilo, y similares. En algunas modalidades, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se utiliza en el presente documento, «heteroarilo» se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, con 2 anillos fusionados) que tiene al menos un anillo de heteroátomos seleccionado de N, O, S y B. En algunas modalidades, el anillo de heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 anillos de heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de

heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos independientemente seleccionado de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 o 5-15 miembros que tiene 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 7, 8, 9 o 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos 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 del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene de 5 a 10, de 5 a 7, de 3 a 7 o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos formadores de anillo, de 1 a 3 heteroátomos formadores de anillo, de 1 a 2 heteroátomos formadores de anillo o 1 heteroátomo formador de anillo. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, 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, bencisoxazolilo, 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-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, tiazolo[4 ,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo, 1H-pirazolo[4,3-

e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo, furo [2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo, tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo, 1H -[1,2,4]triazolo[3,4-b]purinil, 6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinil, tieno[2,3 -e][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, y similares.

Como se utiliza en el presente, «heterocicloalquilo» se refiere a heterociclos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un anillo no aromático (anillo saturado o parcialmente insaturado), en donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del heterocicloalquilo se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O, S y B, y en donde los átomos de carbono que forman el anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más oxo o sulfido (por ejemplo, C(O), S(O), C(S), o $S(O)_2$, etc.). Cuando un átomo de carbono o heteroátomo formador de anillo de un grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más oxo o sulfuro, el O o S de dicho grupo se suma al número de átomos formadores de anillo especificados en el presente documento (por ejemplo, un 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il es un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros, en donde un átomo de carbono que forma el anillo está sustituido con un grupo oxo, y en donde el grupo heterocicloalquilo de 6 miembros está sustituido además con un grupo metilo). Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados). Entre los heterocicloalquilos se incluyen los grupos heterocicloalquilo monocíclicos y policíclicos de 3 a 15, 3 a 10, 4 a 10, 4 a 15, 5 a 10, 4 a 7, 5 a 7 o 5 a 6 miembros. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos y anillos con puente (*por ejemplo*, un anillo biheterocicloalquilo con puente de 5 a 10 o de 4 a 15 miembros que tenga uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo sustituidos por un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, S y B). El grupo heterocicloalquilo puede unirse a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces dobles.

También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, derivados de

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 formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado.

En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos formadores de anillos, de 4 a 15 átomos formadores de anillos, de 4 a 10 átomos formadores de anillos, de 4 a 8 átomos formadores de anillos, de 3 a 7 átomos formadores de anillos, o de 5 a 6 átomos formadores de 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 que tiene uno o más miembros del anillo oxidados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10, o 5-15 miembros que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, y B y que tiene uno o más miembros de anillo oxidados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y con uno o más miembros del anillo oxidados. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que tiene uno o más miembros de anillo oxidados.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidin-2-ona (o 2-oxopirrolidinilo), 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropirano, oxetanilo, azetidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, benzazapeno, azabiciclo[3.1.0]hexanilo, diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxobiciclo [2.1.1]hexanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, azabiciclo[3.1.1]heptanilo, diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, diazabiciclo[3.2.1]octanilo, oxobiciclo[2.2.2]octanilo, azabiciclo[2.2.2]octanilo, azaadamantanilo, diazaadamantanilo, oxo-adamantanilo,

azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, diazaspiro[3.3]heptanilo, azaspiro [3.5]nonanilo, 7-azaspiro[3.5]nonanilo, oxo-azaspiro[3.3]heptanilo, azaspiro[3.4]octanilo, diazaspiro[3.4]octanilo, oxo-azaspiro[3.4]octanilo, azaspiro[2.5]octanilo, diazaspiro[2.5]octanilo, azaspiro[4.4]nonanilo, diazaspiro[4.4]nonanilo, oxo-azaspiro[4.4]nonanilo, azaspiro[4.5]decanilo, diazaspiro[4.5]decanilo, diazaspiro[4.4]nonanilo, oxo-diazaspiro[4.4]nonanilo, oxo-dihidropiridazinilo, oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octanilo, oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, 3-oxopiperazinilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-piridinilo, diazaspiro[5,5]undecanilo, diazaspiro[5,6]dodecanilo, diazaspiro [6.6] tridecanilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente, «C_{o-p} cicloalquilo-C_{n-m} alquilo-» se refiere a un grupo de fórmula cicloalquilo-alquileno-, en donde el cicloalquilo tiene de o a p átomos de carbono y el grupo de enlace alquileno tiene de n a m átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente, «C_{o-p} arilo-C_{n-m} alquilo-» se refiere a un grupo de fórmula arilo-alquileno-, en donde el arilo tiene de o a p átomos de carbono y el grupo de enlace alquileno tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente, «heteroarilo-C_{n-m-} alquilo-» se refiere a un grupo de fórmula heteroarilo-alquileno-, en donde el grupo de enlace alquileno tiene n a m átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente, «heterocicloalquilo-C_{n-m} alquilo-» se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquilo-alquileno-, en donde el grupo de enlace alquileno tiene de n a m átomos de carbono.

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

En determinados lugares, las definiciones o modalidades se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier

miembro del anillo proporcionado en el presente siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de piridin-3-il está unido en la posición 3.

Como se utiliza en el presente, el término «oxo» se refiere a un átomo de oxígeno (es decir, =O) como sustituyente divalente, formando un grupo carbonilo cuando se une a un carbono (por ejemplo, C=O o C(O)), o unido a un heteroátomo de nitrógeno o azufre formando un grupo nitroso, sulfinilo o sulfonilo.

Como se utiliza en el presente, el término «seleccionado independientemente de» significa que cada aparición de una variable o sustituyente (por ejemplo, cada R^M), se seleccionan independientemente en cada aparición de la lista aplicable.

Los compuestos descritos en el presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, están previstos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente descripción que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos que se describen en el presente, y todos estos isómeros estables se contemplan 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, Fórmula II, etc.) proporcionadas en el presente incluyen estereoisómeros de los compuestos.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada utilizando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo.

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

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición de disolvente de elución adecuada.

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

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y disolventes (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 afectar, por ejemplo, a la catálisis de una reacción deseada o a la formación de formas salinas tales como sales de adición ácida.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por «sustancialmente

aislado» se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos que se describen en el presente. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los compuestos proporcionados en el presente, o una sal de los mismos.

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

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en el presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

La presente solicitud también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente. Como se usa en el presente, «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, 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 convencionales no tóxicas 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. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas

ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como el éter, el acetato de etilo, los alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o el acetonitrilo (ACN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ava. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora al presente en su totalidad mediante referencia.

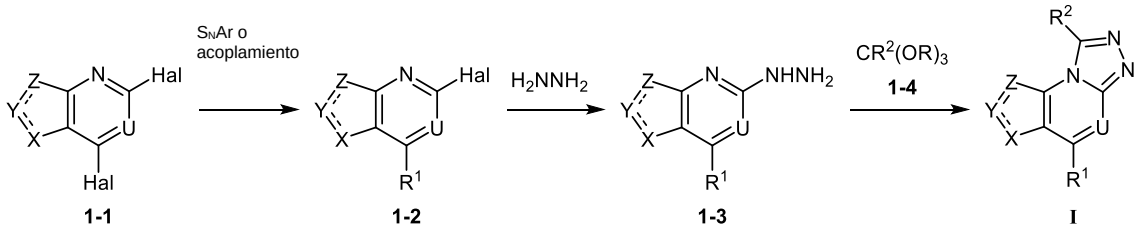
Síntesis

Como apreciarán los expertos en la técnica, los compuestos proporcionados en el presente, incluidas las sales y los estereoisómeros de los mismos, se pueden preparar usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y se pueden sintetizar según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse utilizando el proceso que se muestra en el Esquema 1. Como se representa en el Esquema 1, pueden utilizarse varios métodos (*por ejemplo*, sustitución aromática nucleofílica o una reacción de acoplamiento cruzado adecuada) para acceder a compuestos de la Fórmula **1-2** general. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula **1-1** (*es decir*, cada Hal puede ser independientemente F, Cl, Br o I) pueden hacerse reaccionar con un nucleófilo de amina adecuado en un disolvente adecuado (*por ejemplo*, 1-butanol) a una temperatura apropiada (*por ejemplo*, desde temperatura ambiente hasta 200 °C) durante un tiempo adecuado (*por ejemplo*, desde varios minutos hasta varios días) para generar compuestos de Fórmula **1-2**. Alternativamente, las reacciones catalizadas por metales de transición (*por ejemplo*, Pd, Cu, Ni) (incluyendo, entre otros, los acoplamientos de Buchwald, Ullman, Suzuki, Stille, Negishi) de los compuestos **1-1** y socios de acoplamiento adecuados (*por ejemplo*, aminas primarias o secundarias, heterociclos de nitrógeno o ácidos/ésteres borónicos heteroarílicos, estaño trialquilo o reactivos de zinc) dan lugar a compuestos de Fórmula **1-2**. Los compuestos de Fórmula **1-1** están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse fácilmente de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Reacciones de

formación de enlaces C–N (*por ejemplo*, sustitución aromática nucleófila o catalizada por metales de transición) entre los compuestos de Fórmula **1-2** e hidrazina en condiciones apropiadas (*por ejemplo*, en presencia de un catalizador de paladio, como metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) («*t*BuBrettPhos Pd G3»), y una base, como Cs_2CO_3 o NaO*t*-Bu, en un disolvente adecuado, como THF o 1,4-dioxano) genera compuestos de Fórmula **1-3**. La reacción de compuestos de Fórmula **1-3** con compuestos de Fórmula **1-4** (*por ejemplo*, ortoformiato de trimetilo u ortoacetato de trietilo) en condiciones apropiadas (*por ejemplo*, en presencia de AcOH) proporciona compuestos de Fórmula I.

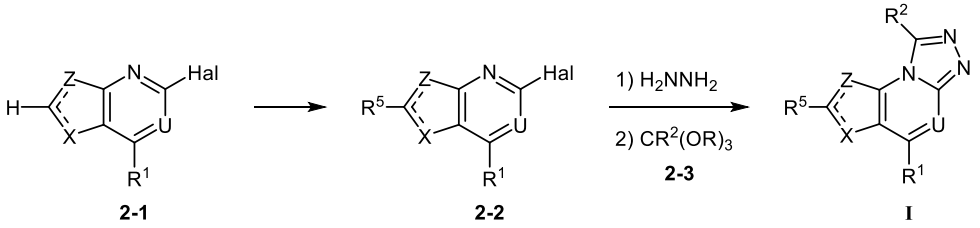
Esquema 1.



Los compuestos de Fórmula I también se pueden preparar usando el proceso ilustrado en el Esquema 2. Como se representa en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula **2-1** se pueden convertir en compuestos de Fórmula **2-2** mediante varios métodos. Por ejemplo, la halogenación de compuestos de Fórmula **2-1** (*por ejemplo*, mediante desprotonación con una base apropiada, como cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio («TMPMgCl·LiCl»), seguido de la adición de un electrófilo adecuado, tal como 1-cloro-2-yodoetano) seguido de un acoplamiento cruzado adecuado produce compuestos de Fórmula **2-2**. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas incluyen, entre otros, Suzuki (véase, *por ejemplo*, *Tetrahedron* 2002, *58*, 9633–9695), Negishi (véase, *por ejemplo*, *ACS Catalysis* 2016, *6*, 1540–1552), Stille (véase, *por ejemplo*, *ACS Catalysis* 2015, *5*, 3040–3053), Sonogashira (véase, *por ejemplo*, *Chem. Soc. Rev.* 2011, *40*, 5084–5121), Buchwald-Hartwig amination (véase, *por ejemplo*, *Chem. Sci.* 2011, *2*, 27–50), Cu-catalyzed amination (véase, *por ejemplo*, *Org. React.* 2014, *85*, 1–688), entre otros. Alternativamente, se puede acceder a los compuestos de Fórmula **2-2** mediante la conversión de los compuestos de Fórmula **2-1** en un carbonilo intermedio (*por ejemplo*, mediante desprotonación con una base

apropiada, como TMPMgCl·LiCl, seguido de la adición de un electrófilo adecuado, como DMF) seguido de reacción con un reactivo de fluoración adecuado (*por ejemplo*, trifluoruro de dietilaminoazufre). Reacciones de formación de enlaces C–N (*por ejemplo*, sustitución aromática nucleófila o catalizada por metales de transición) entre compuestos de Fórmula **2-2** e hidracina en condiciones apropiadas (*por ejemplo*, en presencia de un precatalizador de paladaciclo, como *t*BuBrettPhos Pd G3, y una base, tal como Cs_2CO_3) genera compuestos de Fórmula **2-2**. La reacción de compuestos de Fórmula **2-2** con compuestos de Fórmula **2-3** (*por ejemplo*, ortoformiato de trimetilo) en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, en presencia de AcOH) proporciona compuestos de Fórmula I.

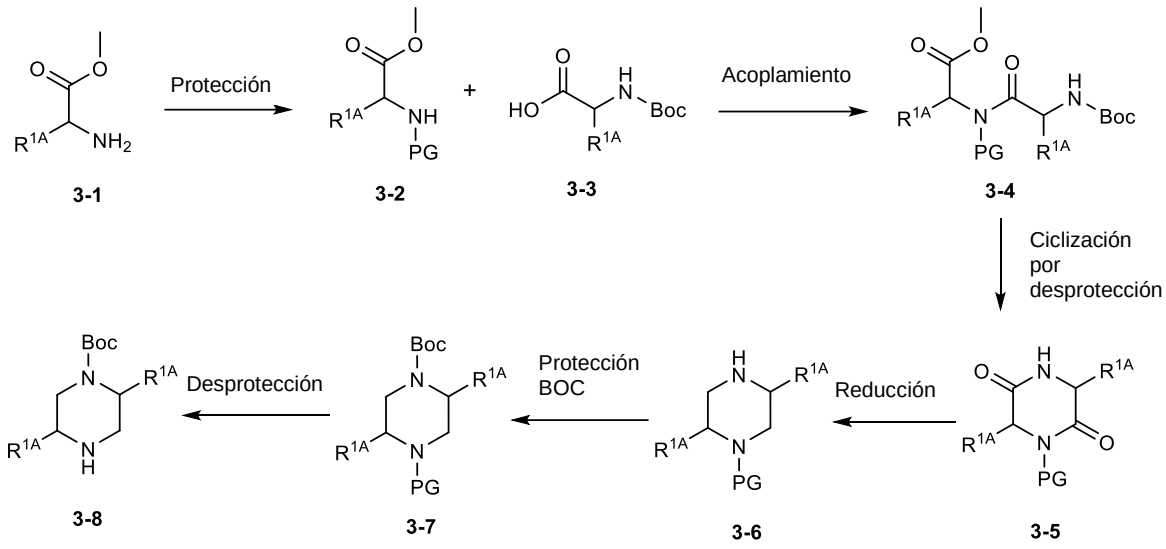
Esquema 2.



Los compuestos de Fórmula **3-8** se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el proceso que se muestra en el Esquema 3. Como se muestra en el Esquema 3, la protección de compuestos amino de Fórmula **3-1** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, que incluyen, entre otras, reacciones de aminación reductora con un aldehído adecuado, como benzaldehído, en presencia de un agente reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio) genera compuestos de Fórmula **3-2**. Los compuestos de Fórmula **3-1** están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse fácilmente de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Reacciones de acoplamiento de amida de compuestos de Fórmula **3-2** con compuestos de Fórmula **3-3** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, en presencia de un reactivo de acoplamiento, como HATU, y una base, como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2 -amina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida) porporcionan compuestos de Fórmula **3-4**. La desprotección del grupo *terc*-butiloxicarbonilo en compuestos de Fórmula **3-4** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, utilizando un ácido, como el ácido trifluoroacético), seguido de ciclación intramolecular en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, utilizando un disolvente adecuado, como MeOH)

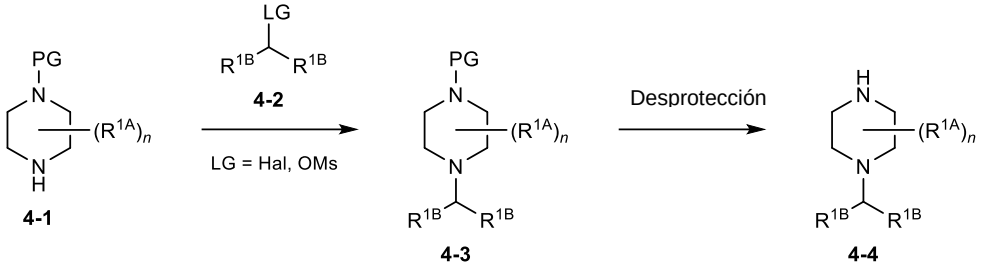
proporciona compuestos de Fórmula **3-5**. La reducción de los compuestos de Fórmula **3-5** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, utilizando un agente reductor, como borano, en un disolvente adecuado, como THF) genera compuestos de Fórmula **3-6**. La protección de compuestos de Fórmula **3-6** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, mediante reacción con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base, como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina) proporciona compuestos de Fórmula **3-7**. La desprotección selectiva de PG en compuestos de Fórmula **3-7** (*por ejemplo*, donde PG es un grupo protector como bencilo) en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, usando un catalizador adecuado, como paladio sobre carbón, en presencia de hidrógeno gaseoso), produce compuestos de Fórmula **3-8**.

Esquema 3.



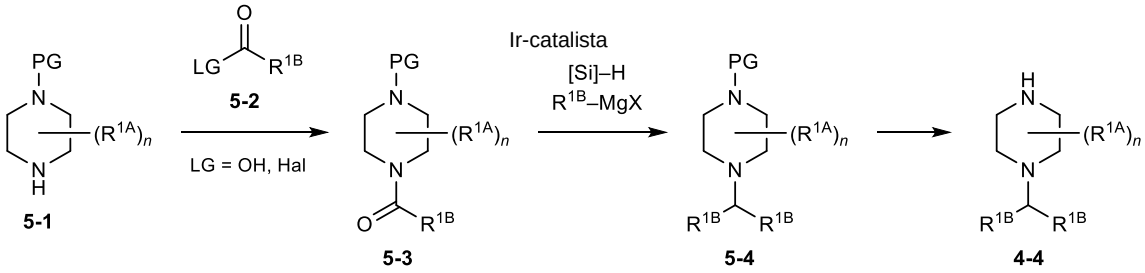
Los compuestos de Fórmula **4-4** se pueden preparar, por ejemplo, usando el proceso ilustrado en el Esquema 4. En el proceso representado en el Esquema 4, las reacciones de sustitución nucleófila entre los compuestos de Fórmula **4-1** y los compuestos de Fórmula **4-2** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, en presencia de una base, como *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2- amina, en un disolvente adecuado, como CH_3CN) genera compuestos de Fórmula **4-3**. Eliminación de un grupo protector adecuado (*por ejemplo*, en donde PG es un grupo como *terc*-butoxicarbonilo) de los compuestos de Fórmula **4-3** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, en presencia de un ácido, como HCl o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano, 1-4-dioxano o CH_2Cl_2) proporciona compuestos de Fórmula **4-4**.

Esquema 4.



Alternativamente, los compuestos de Fórmula **4-4** se pueden preparar, por ejemplo, usando el proceso ilustrado en el Esquema 5. En el proceso representado en el Esquema 5, las reacciones de acoplamiento de amida de compuestos de Fórmula **5-1** con compuestos de Fórmula **5-2** producen compuestos de Fórmula **5-3**. Sometimiento de compuestos de Fórmula **5-3** a condiciones de alquilación reductoras (*por ejemplo*, mediante el uso de un catalizador de metal de transición adecuado, como $IrCl(CO)(PPh_3)_2$, en presencia de un silano, como 1,1,3,3-tetrametildisiloxano, seguido de la adición de un reactivo organometálico adecuado, tal como un reactivo de Grignard) proporciona compuestos de Fórmula **5-4**. Eliminación de un grupo protector adecuado (*por ejemplo*, en donde PG es un grupo como *terc*-butoxicarbonilo) de los compuestos de Fórmula **5-4** en condiciones adecuadas (*por ejemplo*, en presencia de un ácido, como HCl o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano, 1-4-dioxano o CH_2Cl_2) proporciona compuestos de Fórmula **4-4**.

Esquema 5.



Las reacciones para preparar los compuestos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, (por ejemplo,

temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente). Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar los disolventes adecuados para un paso de reacción particular.

Las expresiones «temperatura ambiente» y «ta», tal como se usan en el presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación donde se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

La preparación de los compuestos descritos en el presente puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados, puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3era Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

Las reacciones pueden controlarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), la espectroscopia infrarroja, la espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), la espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la cromatografía líquida-espectroscopia de masas (LCMS), o la cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía en sílice de fase normal.

Métodos de uso

Los compuestos descritos en el presente pueden inhibir la actividad de DGK. Los compuestos que inhiben la DGK son útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de las células cancerosas. Dichos compuestos también son útiles en el tratamiento de células cancerosas que muestran alteraciones en enzimas y efectores reguladores de diacilgliceraol.

Por lo tanto, se anticipa que los compuestos de la presente descripción resultarán útiles en el tratamiento o prevención del cáncer, como tumores sólidos.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con DGK en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos o sales descritos en el presente documento pueden ser selectivos. Por «selectivo» se entiende que el compuesto se une o inhibe DGKα o DGKζ con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otras isoformas de DGK o quinasa, etc. En algunas modalidades, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. Los compuestos de la presente descripción también pueden ser antagonistas duales (es decir, inhibidores), por ejemplo, inhibir tanto la quinasa DGKα como la DGKζ. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de DGKα (*por ejemplo*, sobre una o más isoformas de DGK, o quinasa, etc.). En algunas modalidades, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de DGKζ (*por ejemplo*, sobre una o más isoformas de DGK, o quinasa, etc.). La selectividad puede medirse por métodos habituales en la técnica. En algunas modalidades, la selectividad puede probarse a la concentración de K_m ATP de cada enzima. En algunas modalidades, la selectividad de los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos celulares asociados con una actividad particular de DGK quinasa.

Basándose en pruebas convincentes de que DGKα y DGKζ regulan negativamente las vías de señalización secuencia abajo del receptor de linfocitos T, el desarrollo de inhibidores de DGK puede potenciar la función efectora de los linfocitos T e inhibir la progresión tumoral. Los inhibidores de DGK se pueden usar para tratar, solos o en combinación con otras terapias, cánceres incluidos los tumores sólidos y neoplasias hematológicas, incluyendo carcinoma de células renales, mesotelioma, glioblastoma multiforme, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas (Chen, S.S. et al., *Front*. *Cell Dev. Biol.*, 2016.

4:130; Gu, J. et al., *Oncoimmunol*., 2021. 10, e1941566; Jung I.-Y. et al., *Cancer Res.*, 2018. 78:p4692-4703; Sitaram, P., et al., *Int. J Mol. Sci.*, 2019. 20:p5821-5848; Wesley, E.M., et al., *Immunohorizons*, 2018. 2:p107-118). Además, la inhibición farmacológica de DGK brinda beneficios para controlar las infecciones virales y puede usarse para tratar tales infecciones virales, incluida la infección por coronavirus, la infección por VIH, la infección por el virus de la hepatitis en un modelo preclínico (Harabuchi, S. et al., *Front. Immunol.*, 2022. 13:1032113).

Además, se ha demostrado que la DGKα mejora la progresión del carcinoma de células escamosas del esófago (ESCC) y del carcinoma hepatocelular humano (HCC) (Chen, J. et al., *Oncogene*, 2019. 38: p2533-2550; Takeishi, K. et al., *J. Hepatol.*, 2012. 57:P77-83), para apoyar el crecimiento del cáncer de mama y colon en cultivo tridimensional (3D) (Torres-Ayuso, P. et al., *Oncotarget*, 2014. 5:p9710-9726), para mejorar la invasividad del carcinoma mamario (Rainero, E. et al., *PLOS ONE*, 2014. 9(6): e97144) y promover la metástasis del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (Fu, L. et al., *Cancer letters*, 2022. 532: 215585) mientras que DGKζ se ha implicado como un oncogén potencial en la proliferación del osteosarcoma (Yu, W. et al., *Front. Oncol.*, 2019. 8:655) y ha contribuido a una mayor invasión de células de cáncer de colon metastásico humano (Cai, K. et al., *BMC Cancer*, 2014. 14:208). También se ha informado que la inhibición de DGK tiene el potencial de reducir la inmunopatología en pacientes con enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (Velnati, S. et al., *Eur*. *J. Med. Chem.*, 2019. 164: p378-390; Ruffo, E. et al., *Sci. Transl. Med.* 2016. 8 (321):321ra7).

En algunas modalidades, el trastorno relacionado con DGK es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y glioblastoma (véase, *por ejemplo*, Cooke & Kazanietz, *Sci. Signal*, 2022, 15, eabo0264:1-26). Ejemplos de cánceres asociados con alteraciones en las enzimas reguladoras y efectoras de DAG incluyen, entre otros, melanoma uveal, síndrome mielodisplásico (MDS), angiosarcoma, linfoma de linfocitos T periféricos ganglionares, linfoma de leucemia de linfocitos T del adulto (ATLL), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL)/síndrome de Sezary, leucemia linfocítica crónica (CLL), cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, carcinoma oral de células escamosas (SCC), SCC esofágico, leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de colon,

cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular (HCC), nevos azules, linfoma de células NK/ linfocitos T, glioma, cáncer de ovario, cáncer de hígado, melanoma, heptacarcinoma, ostersarcoma, glioma chordiod, melanocitoma epitelioide pigmentado, tumor glioneuronal papilar, histiocitoma fibroso, tumor hipofisario, cáncer de tiroides, SCC de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (T-ALL) pediátrica, cáncer de endometrio, angiolipoma, cáncer de glándulas salivales, leucemia mieloide aguda (AML), linfoma de linfocitos B asociado al virus de Epstein-Barr (EBV), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) y cáncer de cuello uterino (véase, *por ejemplo*, Cooke & Kazanietz, *Sci. Signal*, 2022, 15, eabo0264:1-26).

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de esófago, cáncer de estómago, mesotelioma, cáncer de hígado, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer endocervical, melanoma, carcinoma de células de Merkel (MCC), carcinoma cutáneo de células escamosas (CSCC), melanoma, tumores altos en MSI, tumores sensibles a ICI y cánceres relacionados con infecciones virales, como cáncer anal asociado con el HPV, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino y cáncer de orofaringe.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de esófago, cáncer de estómago, mesotelioma, cáncer de hígado, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer endocervical y melanoma.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (carcinoma pulmonar de células escamosas [LUSC], adenocarcinoma pulmonar [LUAD]), carcinoma urotelial de vejiga, carcinoma esofágico, adenocarcinoma de estómago, mesotelioma, carcinoma hepatocelular de hígado, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), carcinoma renal de células claras, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, carcinoma cervical de células escamosas, adenocarcinoma endocervical y melanoma metastásico.

En algunas modalidades, el cáncer es un síndrome mielodisplásico. Como se usa en el presente documento, los síndromes mielodisplásicos pretenden

abarcar trastornos hematopoyéticos heterogéneos y clonales que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz en uno o más de los principales linajes de células mieloides. Los síndromes mielodisplásicos se asocian con insuficiencia de la médula ósea, citopenias de sangre periférica y una propensión a progresar a leucemia mieloide aguda (AML). Además, las anomalías citogenéticas clonales se pueden detectar en aproximadamente el 50 % de los casos con MDS. En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con la Sociedad de Hematopatología (SH) y la Asociación Europea de Hematopatología (EAHP) propusieron nuevas clasificaciones para las neoplasias hematopoyéticas (Harris, et al., *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849; Vardiman, et al., *Blood* 2002;100:2292-2302). Para MDS, la OMS utilizó no solo los criterios morfológicos de la clasificación franco-estadounidense-británica (FAB), sino que también incorporó características genéticas, biológicas y clínicas disponibles para definir subconjuntos de MDS (Bennett, et al., *Br. J. Haematol.* 1982;51:189-199). En 2008, la clasificación de MDS de la OMS (Tabla 1) se perfeccionó aún más para permitir una subclasificación precisa y pronósticamente relevante de la displasia de unilinaje mediante la incorporación de nueva información clínica y científica (Vardiman, et al., *Blood* 2009;114:937-951; Swerdlow, et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ta. edición Lyon, Francia: IARC Press; 2008:88-103; Bunning y Germing, “Myelodysplastic syndromes/neoplasms” en capítulo 5, Swerdlow, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. 4ta. edición): Lyon, Francia: IARC Press;2008:88-103).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de 2008 para el síndrome mielodisplásico de novo

Subtipo	**Sangre**	**Médula ósea**
Citopenia refractaria con displasia unilinaje (RCUD)	Única o bicitopenia	Displasia en ≥ 10 % de 1 línea celular, < 5 % de blastos
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)	Anemia, sin blastos	≥ 15 % de precursores eritroides con anillo de sideroblastos, solo displasia

Subtipo	Sangre	Médula ósea
		eritroide, < 5 % de blastos
Citopenia refractaria con displasia multilinaje	Citopenia(s), < 1 × 10^9/L monocitos	Displasia en ≥ 10 % de las células en ≥ 2 linajes hematopoyéticos, ± 15 % de anillo de sideroblastos, < 5 % de blastos
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (RAEB-1)	Citopenia(s), ≤ 2 % a 4 % de blastos, < 1 × 10^9/L monocitos	Displasia unilinaje o multilinaje, sin bastones de Auer, 5 % a 9 % de blastos
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (RAEB-2)	Citopenia(s), ≤ 5 % a 19 % de blastos, < 1 × 10^9/L monocitos	Displasia unilinaje o multilinaje, ± bastones de Auer, 10 % a 19 % de blastos
Síndrome mielodisplásico, no clasificado (MDS-U)	Citopenias	Unilinaje o sin displasia pero citogenética característica de MDS, < 5 % de blastos
MDS asociado con del(5q) aislado	Anemia, plaquetas normales o aumentadas	Eritroide unilinaje. Del(5q) aislado, < 5 % de blastos

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es citopenia refractaria con displasia de unilinaje (RCUD).

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es anemia refractaria con anillo de sideroblastos (RARS).

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es anemia refractaria con anillo de sideroblastos asociados con trombocitosis (RARS-T).

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es citopenia refractaria con displasia de unilinaje.

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es anemia

refractaria con exceso de blastos-1 (RAEB-1).

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es anemia refractaria con exceso de blastos-2 (RAEB-2).

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es síndrome mielodisplásico, no clasificado (MDS-U).

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es un síndrome mielodisplásico asociado con del(5q) aislado.

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es refractario a los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden ser útiles en el tratamiento del trastorno mieloproliferativo/síndrome de superposición mielodisplásica (síndrome de superposición MPD/MDS).

En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para aumentar la supervivencia o la supervivencia libre de progresión en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer. En algunas modalidades, el paciente tiene una enfermedad o trastorno descrito en el presente. Como se usa en el presente documento, la supervivencia libre de progresión se refiere al período de tiempo durante y después del tratamiento de un tumor sólido que un paciente vive con la enfermedad pero no empeora. La supervivencia libre de progresión puede referirse al período de tiempo desde la primera administración del compuesto hasta la muerte o la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero. La progresión de la enfermedad se puede definir mediante RECIST v. 1.1 (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), según lo evaluado por un comité de revisión radiológica centralizado e independiente. En algunas modalidades, la administración del compuesto da como resultado una supervivencia libre de progresión que es superior a aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 16 meses, o aproximadamente 24 meses. En algunas modalidades, la administración del compuesto da como resultado una supervivencia libre de progresión que es de al menos aproximadamente 1 mes,

aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, o aproximadamente 12 meses; y menos de aproximadamente 24 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 3 meses o aproximadamente 2 meses. En algunas modalidades, la administración del compuesto da como resultado un aumento en la supervivencia libre de progresión que es de al menos aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, o aproximadamente 12 meses; y menos de aproximadamente 24 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 3 meses o aproximadamente 2 meses.

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

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

Como se usa en el presente, el término «célula» hace referencia a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo, por ejemplo, un mamífero.

Como se usa en el presente documento, el término «poner en contacto» se refiere a la unión de los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, «poner en contacto» un DGK con un compuesto descrito en el presente documento incluye la administración de un compuesto descrito en el

presente documento a un individuo o paciente, como un humano, que tenga un DGK, así como, por ejemplo, introducir un compuesto descrito en el presente documento en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga el DGK.

Como se usa en el presente, los términos «individuo» o «paciente», usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y más preferentemente humanos.

La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico como una cantidad de cualquiera de las formas sólidas o sales de las mismas como se describe en el presente documento que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Una cantidad «eficaz» adecuada en cualquier caso individual puede determinarse mediante el uso de técnicas que el experto en la técnica conoce.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se utiliza en el presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, immunogenicidad u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

Como se usa en el presente documento, la frase «portador o excipiente farmacéuticamente aceptable» se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un relleno líquido o sólido, diluyente, disolvente o material de encapsulación. Los excipientes o portadores son generalmente seguros, no tóxicos y ni biológicamente ni de otro modo indeseables e incluyen excipientes o portadores que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. En una modalidad, cada componente es «farmacéuticamente aceptable» como se define en el presente documento. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 21ava. *ed.;* Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ta. ed.;* Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009;

Handbook of Pharmaceutical Additives, 3era. ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2da. ed.;* Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Ratón, Fla., 2009.

Como se usa en el presente documento, el término «tratar» o «tratamiento» hace referencia a inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o que muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); o mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o que muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

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

Se aprecia que ciertas características de la descripción, que son, para mayor claridad, se describe en el contexto de modalidades separadas, también se puede proporcionar en combinación en una sola modalidad (mientras que las modalidades están destinados a ser combinados como si se escribe en forma dependiente múltiple). Por el contrario, diversas características de la descripción que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Terapias de combinación

I. Terapias de puntos de control inmunitarios

En algunas modalidades, los inhibidores de DGKα y DGKζ proporcionados en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmunitario para el tratamiento del cáncer como se describe en el presente documento.

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en

combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmunitario para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer o infecciones. Los inhibidores del punto de control inmunitario de ejemplo incluyen inhibidores contra las moléculas del punto de control inmunitario como CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inmunitario inhibidora seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar en combinación 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 compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más agonistas de moléculas de puntos de control inmunitarios, por ejemplo, OX40, CD27, GITR y CD137 (también conocido como 4-1 BB).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal o biespecífico anti-PD-1 o anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 es nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, tislelizumab, spartalizumab (PDR001), cetrelimab (JNJ-63723283), toripalimab (JS001), camrelizumab (SHR-1210), sintilimab (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-

2311, HLX20, TSR-042 o LY3300054. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es uno descrito en la Patente estadounidense núm. 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217, 149, o 10,308,644; Patente estadounidense núm. 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524, o 2019/0345170; o Pub. PCT núm. WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400, o WO 2011161699, que se incorporan al presente documento en su totalidad mediante referencia. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es INCB086550. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es INCB099280.

En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab, sintilimab, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 o TSR-042. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab o sintilimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es cemiplimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es spartalizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es camrelizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es cetrelimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es toripalimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es sintilimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es AB122. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es JTX-4014. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es BGB-108. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es BCD-100. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es BAT1306. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es LZM009. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es AK105. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es HLX10. En algunas

modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es TSR-042. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012 (INCMGA0012; retifanlimab). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro/s agente/s anticancerígeno/s incluyen terapias de anticuerpos como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab). En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es atezolizumab, avelumab, durvalumab, tislelizumab, BMS-935559, MEDI4736, atezolizumab (MPDL3280A; también conocido como RG7446), avelumab (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, o LY3300054. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es atezolizumab, avelumab, durvalumab o tislelizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es atezolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es avelumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es durvalumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es tislelizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-935559. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es FAZ053. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es KN035. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es CS1001. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es SHR-1316. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es CBT-502. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es A167. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es STI-A101. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es CK-301. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es BGB-A333. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB-2311. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es HLX20. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es LY3300054.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es una molécula pequeña que se une a PD-L1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es una molécula pequeña que se une e internaliza PD-L1 o una sal aceptables desde un punto de vista

farmacéutico de esta. En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un compuesto seleccionado entre los de US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, núm. de serie estadounidense 16/369,654 (presentado el 29 de marzo de 2019),y núm. de serie estadounidense 62/688,164, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de los cuales se incorpora al presente en su totalidad mediante referencia.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y TGFR beta.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios 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 inmunitarios es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 o eftilagimod alfa (IMP321).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de CD73. En algunas modalidades, el inhibidor de CD73 es oleclumab.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de TIGIT. En algunas modalidades, el inhibidor de TIGIT es OMP-31M32.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de VISTA. En algunas modalidades, el inhibidor de VISTA es JNJ-61610588 o CA-170.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de B7-H3. En algunas modalidades, el inhibidor de B7-H3 es enoblituzumab, MGD009 u 8H9.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de KIR. En algunas modalidades, el inhibidor de KIR es lirilumab o IPH4102.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de A2aR. En algunas modalidades, el inhibidor de A2aR es CPI-444.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de TGF-beta. En algunas modalidades, el inhibidor de TGF-beta es trabedersen, galusertinib o M7824.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de PI3K-gamma. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K-gamma es IPI-549.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de CD47. En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es Hu5F9-G4 o TTI-621.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de CD73. En algunas modalidades, el inhibidor de CD73 es MEDI9447.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de CD70. En algunas modalidades, el inhibidor de CD70 es cusatuzumab o BMS-936561.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

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

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 y CD137 (también conocido como 4-1BB).

En algunas modalidades, el agonista de CD137 es urelumab. En algunas modalidades, el agonista de CD137 es utomilumab.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de GITR. En algunas modalidades, el agonista del GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228,

BMS-986156, GWN323, MEDI1873 o MEDI6469. En algunas modalidades, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de OX40, por ejemplo, un anticuerpo agonista de OX40 o una proteína de fusión de OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es INCAGN01949, MEDI0562 (tavolimab), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178, o 9B12. En algunas modalidades, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de CD40. En algunas modalidades, el agonista de CD40 es CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M o Chi Lob 7/4.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de ICOS. En algunas modalidades, el agonista de ICOS es GSK-3359609, JTX-2011 o MEDI-570.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de CD28. En algunas modalidades, el agonista de CD28 es theralizumab.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de CD27. En algunas modalidades, el agonista de CD27 es varlilumab.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de TLR7/8. En algunas modalidades, el agonista de TLR7/8 es MEDI9197.

Los compuestos de la presente descripción pueden usarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 or TGF.beta. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L1 es MCLA-136. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CTLA-4 es AK104.

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden usarse en combinación 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. Los inhibidores de los inhibidores de la arginasa incluyen INCB1158.

Tal como se proporciona en todo el documento, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales pueden combinarse con el presente compuesto en una forma farmacéutica única o continua, o pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas farmacéuticas separadas.

II. Terapias contra el cáncer

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que muestren diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan, para tratar dichas afecciones. Ejemplos de agentes que pueden combinarse con compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT, inhibidores de la vía beta catenina, inhibidores de la vía notch, inhibidores de la vía hedgehog, inhibidores de las quinasas Pim e inhibidores de las chaperonas proteicas y de la progresión del ciclo celular. Dirigirse a más de una vía de transducción de señales (o más de una molécula biológica involucrada en una vía de señalización determinada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de enzimas/proteínas/receptores para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, como los cánceres de la sangre. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-□R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1,

FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento del cáncer. Ejemplos no limitantes de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, para el tratamiento de cánceres incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de la IDO (por ejemplo, epacadostat y NLG919), un inhibidor de la LSD1 (por ejemplo, GSK2979552, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 e INCB50465), un inhibidor de PI3K-gamma como un inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de CSF1R (por ejemplo, PLX3397 y LY3022855), un receptor de tirosina cinasas TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, inhibidores de los miembros bromodominio y extra terminal de la familia (por ejemplo, inhibidores del bromodominio o inhibidores BET como OTX015, CPI-0610, INCB54329 e INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos. Inhibidores de HDAC como panobinostat y vorinostat. Inhibidores de c-Met como onartumzumab, tivantnib e INC-280. Inhibidores de BTK como ibrutinib. Los inhibidores de mTOR como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus. Inhibidores de Raf, como vemurafenib y dabrafenib. Inhibidores de MEK como trametinib, selumetinib y GDC-0973. Los inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), quinasas dependientes de ciclinas (por ejemplo, palbociclib), PARP (por ejemplo, olaparib) y quinasas Pim (LGH447, INCB053914 y SGI-1776) también pueden combinarse con compuestos de la presente descripción.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, se pueden usar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En algunas modalidades, el

agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son la bendamustina, las mostazas nitrogenadas, los derivados de la etilenimina, los alquilsulfonatos, las nitrosoureas y los triazenos, la mostaza uracilo, la clormetina, la ciclofosfamida (CytoxanTM), ifosfamida, melfalán, clorambucil, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida. En algunas modalidades, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas modalidades, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden utilizarse además en combinación con otros métodos de tratamiento de cánceres, por ejemplo mediante quimioterapia, terapia de irradiación, terapia dirigida a tumores, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Entre los ejemplos de inmunoterapia se incluyen el tratamiento con citoquinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), la inmunoterapia CRS-207, la vacuna contra el cáncer, el anticuerpo monoclonal, la transferencia adoptiva de linfocitos T, el tratamiento con linfocitos T CAR (receptor de antígeno quimérico) como refuerzo para la activación de linfocitos T, la viroterapia oncolítica y las pequeñas moléculas inmunomoduladoras, incluida la talidomida o el inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos anticancerígenos, como un quimioterapéutico. Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, abiraterona, afatinib, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amsacrina, anastrozol, afidicolon, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bicalutamida, bleomicina, bortezombi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, camptosar, capecitabina, carboplatino, carmustina, cediranib, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dacomitinib, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina, denileucina diftitox, deoxicoformicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorrubicina, droloxafina,

propionato de dromostanolona, eculizumab, enzalutamida, epidofilotoxina, epirrubicina, epotilonas, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, idelalisib, 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, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, navelbeno, necitumumab, nelarabina, neratinib, nilotinib, nilutamida, nofetumomab, oserelina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pilaralisib, pipobromán, plicamicina, ponatinib, porfimer, prednisona, procarbazina, quinacrina, ranibizumab, rasburicasa, regorafenib, reloxafina, revlimid, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, tegafur, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, triptorelina, mostaza uracilo, valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otros agentes anticancerosos incluyen terapias con anticuerpos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas costimuladoras como CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab o tremelimumab), 4-1BB, anticuerpos contra PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citocinas (IL-10, TGF-β, etc.). Ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con compuestos de la presente descripción para el tratamiento del cáncer o de infecciones tales como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, entre otros, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

Otros agentes anticancerígenos incluyen inhibidores del trastorno proliferativo celular asociado a quinasas. Estas quinasas incluyen, entre otras, Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, quinasas receptoras de efrinas, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk, y SGK.

Otros agentes anticancerígenos son los que bloquean la migración de

células inmunitarias, como los antagonistas de los receptores de quimiocinas, incluidos CCR2 y CCR4.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden utilizarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos. Los esteroides incluyen, entre otros, 17 alfa-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida y medroxiprogesteronaacetato.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, también pueden utilizarse en combinación con lonafarnib (SCH6636), tipifarnib (R115777), L778123, BMS 214662, tezacitabina (MDL 101731), Sml1, triapina, didox, trimidox y amidox.

Los compuestos de la descripción, o sales o formas sólidas de los mismos, pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluidas proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimulantes. Los ejemplos no taxativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden usarse en combinación 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 virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (HBV y HCV) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden utilizarse en combinación con antígeno específico de tumor, como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden combinarse con la inmunización de células

dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden utilizarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que dirigen a las células tumorales efectores que expresan receptores Fe alfa o Fe gamma. Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del hospedador.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de los mismos, pueden utilizarse en combinación con el trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente descripción pueden comprender inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.

Los NRTI adecuados de ejemplo incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona) y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959), ritonavir (ABT-538), indinavir (MK-639), nelfnavir (AG-1343), amprenavir (141W94), lasinavir (BMS-234475) y DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafuside y proyecto Yissum núm. 11607.

Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, pueden administrarse simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (*por ejemplo*, más de dos agentes).

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o

formas sólidas o sales de los mismos, pueden usarse en combinación con INCB086550.

Formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la descripción pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si está indicado un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*por ejemplo*, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la 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 sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta descripción también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al elaborar las composiciones de la descripción, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires,

suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler 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 de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, *por ejemplo*, aproximadamente 40 mesh.

Los compuestos de la descripción pueden molerse utilizando procedimientos de molienda conocidos, como la molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la descripción pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud internacional núm. 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. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes de suspensión y emulsionantes, agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes endulzantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la descripción pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente desde aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. La expresión «formas farmacéuticas unitarias» se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas

como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

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

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

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

Se pueden usar dosis similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos de la descripción.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada generalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se tratará, la ruta elegida de la administración, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo suele estar disperso uniformemente por toda la composición, de modo que esta puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente descripción.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente descripción para su administración por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con

aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe *más arriba*. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede acoplarse a una mascarilla facial, una tienda o un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de 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, éter alquil de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5 % en peso del compuesto de la descripción. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente 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 a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la

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

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

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente descripción puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la descripción en una composición farmacéutica puede variar en función de diversos factores, como la dosis, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la descripción pueden proporcionarse en una solución tamponada fisiológica acuosa que contenga aproximadamente de 0,1 a 10 % m/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg del peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto

seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba en modelos animales o *in vitro*.

Las composiciones de la descripción pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, cuyos ejemplos se enumeran en el presente documento.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos marcados de la descripción (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de obtención de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar DGK en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar inhibidores de DGK mediante la unión de un compuesto marcado. La sustitución de uno o más de los átomos de los compuestos de la presente descripción también puede ser útil para generar ADME (Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) diferenciados. En consecuencia, la presente descripción incluye ensayos DGK que contienen dichos compuestos marcados o sustituidos.

La presente descripción incluye además compuestos de la descripción marcados isotópicamente. Un compuesto «marcado isotópicamente» o «radiomarcado» es un compuesto de la descripción donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o una cantidad de masa diferente de la masa atómica o cantidad de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, ^{2}H (también escrito como D por deuterio), ^{3}H (también escrito 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 en un compuesto de la presente descripción pueden ser reemplazados por átomos de deuterio para permitir que el compuesto sea deuterado (por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} de Fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos con átomos de deuterio, como $–CD_3$ siendo sustituido por $–CH_3$). En algunas modalidades, los grupos

alquilo de las Fórmulas divulgadas (*por ejemplo*, Fórmula I) pueden ser perdeuterados.

Uno o más átomos constituyentes de los compuestos que se presentan en la presente memoria pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto presentado en el presente documento pueden reemplazarse o sustituirse por deuterio (*por ejemplo*, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} pueden reemplazarse por átomos de deuterio, como $–CD_3$ siendo sustituido por $–CH_3$). En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18, o 1-20 átomos de deuterio. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno en un compuesto pueden reemplazarse o sustituirse por átomos de deuterio.

En algunas modalidades, cada átomo de hidrógeno de los compuestos proporcionados en el presente documento, como los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo sustituyentes o grupos de enlace -C_{1-4} alquilo-, alquileno, alquenileno y alquinileno, como se describe en el presente documento, se sustituye opcionalmente por átomos de deuterio.

En algunas modalidades, cada átomo de hidrógeno de los compuestos proporcionados en el presente documento, como los átomos de hidrógeno a átomos de carbono de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o sustituyentes heteroarilo o grupos de enlace -C_{1-4} alquilo-, alquileno, alquenileno y alquinileno, como se describe en el presente, se sustituye por átomos de deuterio (*es decir*, los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, o los grupos de enlace -C_{1-4} alquilo, alquileno, alquenileno y alquinileno están perdeuterados).

En algunas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo sustituyentes o grupos de enlace -C_{1-4} alquilo, alquileno, alquenileno y alquinileno, como se describe en el presente documento, se sustituyen opcionalmente por átomos de deuterio.

En algunas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de hidrógeno,

unidos a átomos de carbono de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo sustituyentes o grupos de enlace -C_{1-4} alquilo-, alquileno, alquenileno y alquinileno, como se describe en el presente documento, se sustituyen opcionalmente por átomos de deuterio.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento (*por ejemplo*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I- XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende al menos un átomo de deuterio.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento (*por ejemplo*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I- XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende dos o más átomo de deuterio.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento (*por ejemplo*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I- XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende tres o más átomo de deuterio.

En algunas modalidades, para un compuesto proporcionado en el presente documento (*por ejemplo*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I- XI), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio (*es decir*, el compuesto está «perdeuterado»).

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

La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, por lo que puede ser preferible en algunas circunstancias (véase, *por ejemplo*, A. Kerekes et. al. J*. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J.

Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). En particular, la sustitución en uno o más sitios del metabolismo puede proporcionar una o más de las ventajas terapéuticas.

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

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

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

Un compuesto marcado de la divulgación puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (*es decir*, un compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse para determinar su capacidad de unirse a DGK mediante la monitorización de su variación de concentración al entrar en contacto con DGK, a través del seguimiento del marcado. Por ejemplo, se puede evaluar la capacidad de un compuesto de prueba (marcado) para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a DGK (*es decir*, el compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar en la unión a DGK se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a DGK como se describe en el presente documento, que incluyen uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o varios de los componentes convencionales de un kit farmacéutico, como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como resultará evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Las purificaciones por LC-MS preparatorias de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas de Waters. La configuración básica de los equipos, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito detalladamente en la bibliografía (véase, *por ejemplo*, “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, *J. Combi. Chem*., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem*., 5, 670 (2003); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.,* 6, 874-883 (2004)). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masas por cromatografía líquida analítica (LCMS) para el análisis de pureza en las

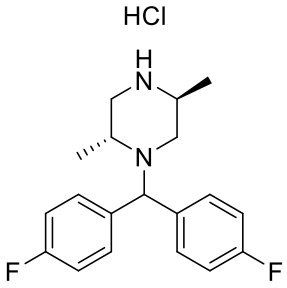
siguientes condiciones: Instrumento; Serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C_{18} 5 µm, 2,1 x 50 mm, Tampones: fase móvil A: 0,025 % TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2 % al 80 % de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron a escala preparatoria mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía rápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de una columna de cromatografía líquida preparatoria de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC) son las siguientes:

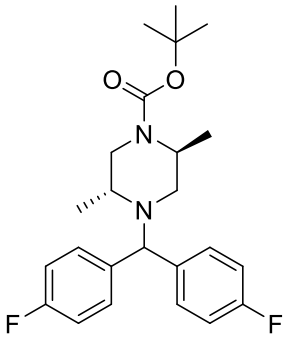
pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C_{18} 5 µm, 19 x 100 mm, eluyendo con la fase móvil A: 0,1 % TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo Compound Specific Method Optimization descrito en la bibliografía (véase, *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)). Para las purificaciones utilizando una columna de 30 x 100 mm, el caudal fue de 60 ml/minuto.

pH = 10 purificaciones: Waters XBridge™ C_{18} 5 µm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,15 % NH_4OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo Compound Specific Method Optimization descrito en la bibliografía (véase, *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)). Para las purificaciones utilizando una columna de 30 x 100 mm, el caudal fue de 60 ml/minuto.

Intermedio 1. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1. (2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



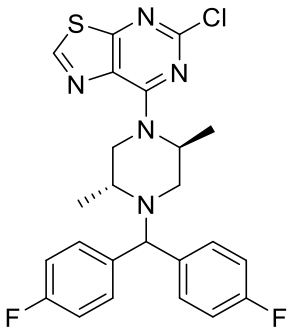
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,0 g, 70 mmol, Combi-Blocks OR-8588), 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (19,2 g, 80 mmol, Combi-Blocks QA-4728) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (37 mL, 210 mmol) en CH_3CN (175 mL) se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (330 g SiO_2, EtOAc/hexanos) para producir (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (26,0 g, 89 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro. LC-MS calculado para $C_{24}H_{31}F_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 417,2; se encontró 417,1.

Paso 2 Clorhidrato de (2R,5S)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,86 g, 4,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (6,25 ml, 25,0 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 y se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (25 ml) y hexanos (50 ml) y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó

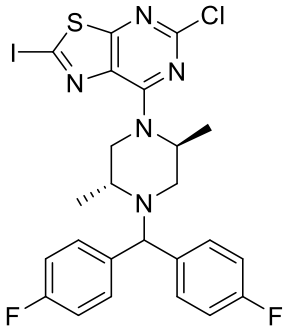
con Et_2O y hexanos y se secó al vacío para dar el producto deseado (1,34 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{19}H_{23}F_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 317,2; se encontró 317,2.

Intermedio 2. 7-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina



A una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (618 mg, 3,0 mmol, PharmaBlock PB03220) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1, 1,06 g, 3,0 mmol) en 1-butanol (15,0 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,57 ml, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con solución acuosa sat. $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado (1,42 g, 97 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo muy claro. LC-MS calculado para $C_{24}H_{23}ClF_2N_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 486,1; se encontró 486,2.

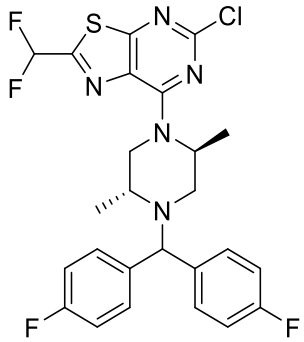
Intermedio 3. 7-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-*d*]pirimidina



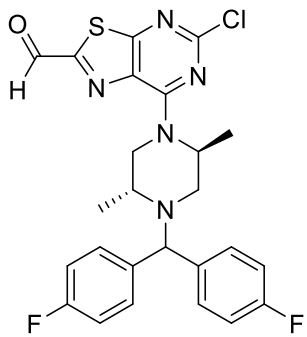
En un vial secado al horno con una barra agitadora, una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-

d]pirimidina (Intermedio 2,761 mg, 1,57 mmol) en THF anhidro (7,8 mL) se enfrió a -78 °C antes de agregar gota a gota una solución 1 molar de complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio en THF/tolueno (2,5 ml, 2,5 mmol, Aldrich 703540) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir gota a gota 1-cloro-2-yodoetano (571 µl, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min más. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos antes de que la mezcla se enfriara mediante la adición de solución acuosa sat. NH_4Cl. Después de calentar a ta, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado (843 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo muy claro. LC-MS calculado para $C_{24}H_{22}ClF_2IN_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 612,0; se encontró 612,1.

Intermedio 4. 7-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(difluorometil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina



Paso 1. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidina-2-carbaldehído



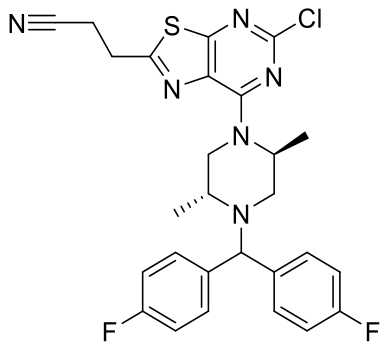
En un vial secado al horno con barra agitadora, una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-

4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (intermedio 2200,0 mg, 0,412 mmol) en THF (2,1 ml) se enfrió a -78 °C antes de agregar gota a gota una solución 1 molar de complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio en THF/tolueno (0,66 ml, 0,66 mmol, Aldrich 703540) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir gota a gota *N*,*N*-dimetilformamida (301 mg, 4,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos antes de que la mezcla se enfriara mediante la adición de solución acuosa sat. NH_4Cl. Después de calentar a ta, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado como un sólido ceroso amarillo muy claro. LC-MS calculado para $C_{25}H_{23}ClF_2N_5OS$ $(M+H)^+$: m/z = 514,1; se encontró 514,2.

Paso 2: 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(difluorometil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

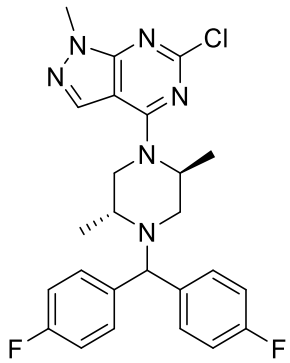
En un vial secado al horno con barra agitadora, a una mezcla de 7-((2*S,*5*R)*-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo [5,4-*d*]pirimidina-2-carbaldehído (Paso 1) en CH_2Cl_2 (2,1 ml) se añadió gota a gota trifluoruro de (dietilamino)azufre (163 µl, 1,2 mmol, Aldrich 235253) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente mediante la adición gota a gota de solución sat. ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{25}H_{23}ClF_4N_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 536,1; se encontró 536,1.

Intermedio 5. 3-(7-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina-2-il)propanonitrilo



En un vial secado al horno con una barra agitadora, a una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro -2-yodotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Intermedio 3, 122,4 mg, 0,200 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (46,2 mg, 0,040 mmol, Aldrich 216666) en DMF (1,0 ml) se añadió una solución 0,5 molar de bromuro de (2-cianoetil)zinc(II) en THF (0,48 ml, 0,24 mmol, Aldrich 497908) y la mezcla se purgó con N_2 y se agitó a 85 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (87,9 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}ClF_2N_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 539,2; se encontró 539,2.

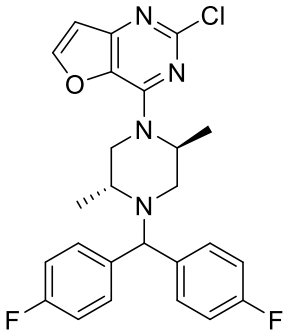
Intermedio 6. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



A una mezcla de 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (102 mg, 0,50 mmol, Combi-Blocks QB-6771) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1, 177 mg, 0,50 mmol) en 1-butanol (2,5 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,26 ml, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante

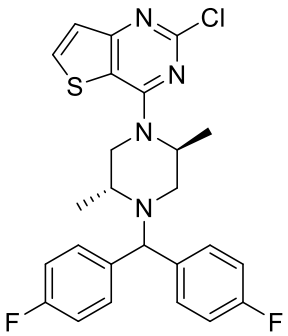
cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (224 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido ceroso incoloro. LC-MS calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; se encontró 483,2.

Intermedio 7. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-clorotiazolo[3,2-*d*]pirimidina



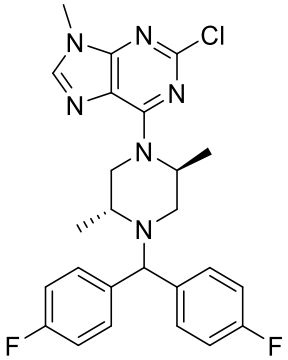
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Intermedio 6, con 2,4-diclorofuro[3,2-*d*]pirimidina reemplazando 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}ClF_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; se encontró 469,1.

Intermedio 8. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidina



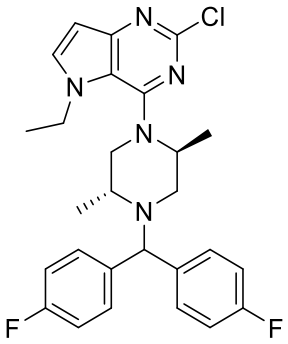
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Intermedio 6, con 2,4-diclorotieno[3,2-*d*]pirimidina reemplazando 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}ClF_2N_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 485,1; se encontró 485,2.

Intermedio 9. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9-metil-9*H*-purina



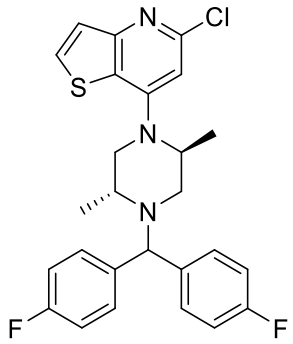
A una mezcla de 2,6-dicloro-9-metil-9*H*-purina (203 mg, 1,00 mmol, Combi-Blocks ST-3696) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1,353 mg, 1,00 mmol) en 1-butanol (5,0 mL) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,52 mL, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con solución acuosa sat. $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; se encontró 483,2.

Intermedio 10. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-etil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina



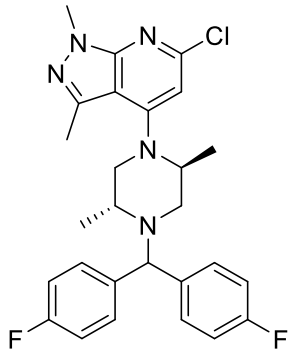
A una mezcla de 2,4-dicloro-5-etil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (54 mg, 0,25 mmol, Ambeed A478597) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1, 88 mg, 0,25 mmol) en 1-butanol (1,25 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,13 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para $C_{27}H_{29}ClF_2N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; se encontró 496,1.

Intermedio 11. 7-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotieno[3,2-*b*]piridina



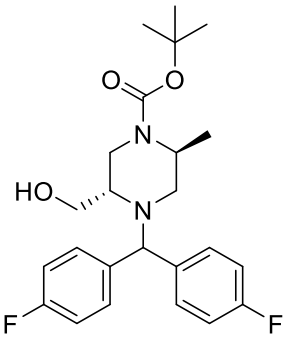
A una mezcla de 5,7-diclorotieno[3,2-*b*]piridina (103 mg, 0,50 mmol, AstaTech 26642) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1, 177 mg, 0,50 mmol) en 1-butanol (2,5 mL) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,26 mL, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 5 días. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (31 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido ceroso marrón. LC-MS calculado para $C_{26}H_{25}ClF_2N_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 484,1; se encontró 484,1.

Intermedio 12. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina



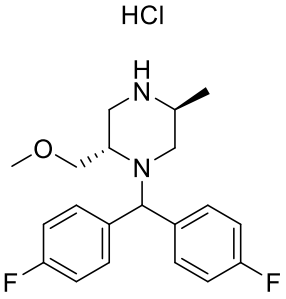
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 11, con 4,6-dicloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (Enamine EN300-295293) reemplazando 5,7-diclorotieno[3,2-*b*]piridina. LC-MS calculado para $C_{27}H_{29}ClF_2N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; se encontró 496,3.

Intermedio 13. (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

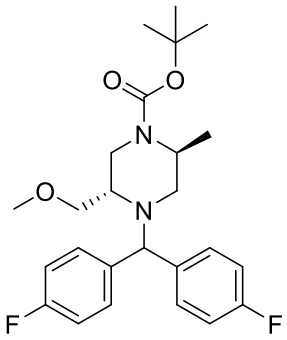


Una mezcla de (2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (921,2 mg, 4,00 mmol, AstaTech AT10033), 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (955 mg, 4,00 mmol, Combi-Blocks QA-4728) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,1 ml, 12 mmol) en CH_3CN (10,0 ml) se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (854 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido ceroso incoloro. LC-MS calculado para $C_{24}H_{31}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; se encontró 433,2.

Intermedio 14. Clorhidrato de (2*S*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina



Paso 1. (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

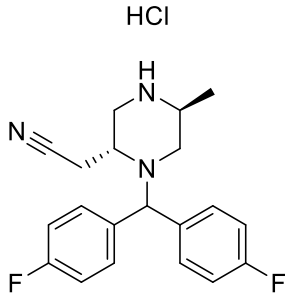


En un vial secado al horno con una barra agitadora, a una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 13, 143 mg, 0,33 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/DMF (1,65 ml) se añadió hidruro de sodio (26,4 mg, 0,66 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral, Aldrich 452912) y la mezcla se purgó con N_2 y se agitó a ta durante 15 minutos antes de agregar yodometano (141 mg, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó mediante la adición gota a gota de solución acuosa sat. $NaHCO_3$. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (69 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido ceroso incoloro. LC-MS calculado para $C_{25}H_{33}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; se encontró 447,3.

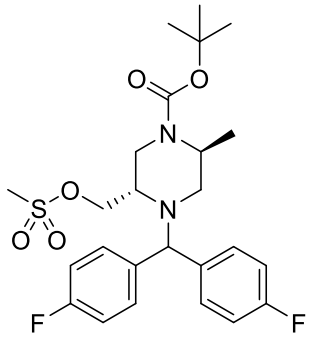
Paso 2 Clorhidrato de (2S,5S)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina

A una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (69 mg, 0,15 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (0,4 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 y se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a 1/2 volumen, se diluyó con Et_2O (3 ml) y hexanos (5 ml) y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se dejó sedimentar, el disolvente sobrenadante se separó por decantación y el sólido residual se secó al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{25}F_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 347,2; se encontró 347,1.

Intermedio 15. Clorhidrato de 2-((2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo

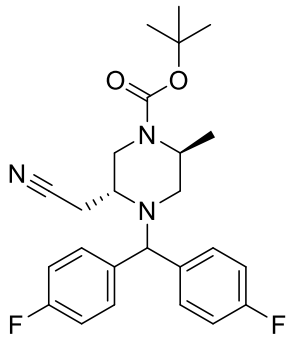


Paso 1. (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



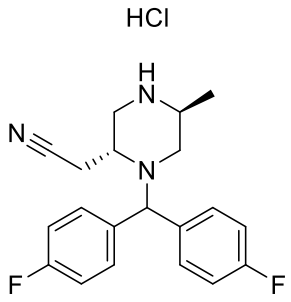
Una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 13, 432,5 mg, 1,00 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (524 µl, 3,00 mmol) en THF (5,0 ml) se enfrió en un baño de hielo antes de añadir gota a gota cloruro de metanosulfonilo (156 µl, 2,0 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (481 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS calculado para $C_{25}H_{33}F_2N_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 511,2; se encontró 511,2.

Paso 2: (2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(cianometil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (481 mg, 0,94 mmol) en dimetilacetamida (4,7 ml) se añadió cianuro de potasio (307 mg, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de LiCl al 5 % y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (370 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido ceroso incoloro. LC-MS calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_3O_2Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 464,2; se encontró 464,1.

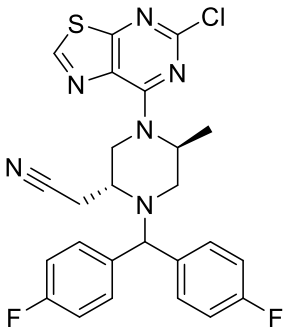
Paso 3 Clorhidrato de 2-((2R,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo



A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(cianometil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0,84 mmol) en THF (4,2 ml) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (1,05 ml, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 y se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (8 ml) y hexanos (16 ml) y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se dejó sedimentar, el disolvente sobrenadante se separó por decantación y el sólido residual se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (288 mg, 91 % de rendimiento)

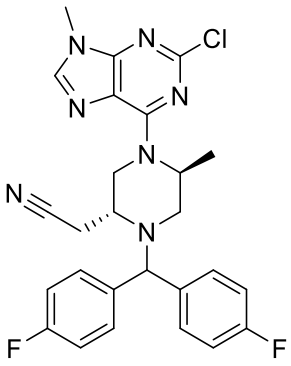
como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}F_2N_3$ $(M+H)^+$: m/z = 342,2; se encontró 342,1.

Intermedio 16. 2-((2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo



A una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (52 mg, 0,25 mmol, PharmaBlock PB03220) y clorhidrato de 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo (Intermedio 15, 95 mg, 0,25 mmol) en 1-butanol (1,3 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,13 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para producir el producto deseado (85 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro LC-MS calculado para $C_{25}H_{22}ClF_2N_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 511,1; se encontró 511,0.

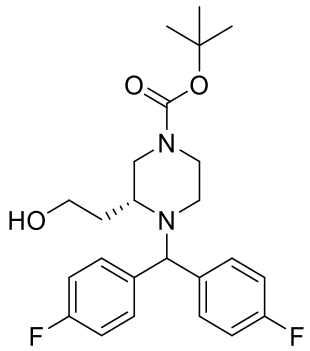
Intermedio 17. 2-((2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(2-cloro-9-metil-9*H*-purin-6-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Intermedio 16, con 2,6-dicloro-9-metil-9*H*-purina (Combi-Blocks ST-3696)

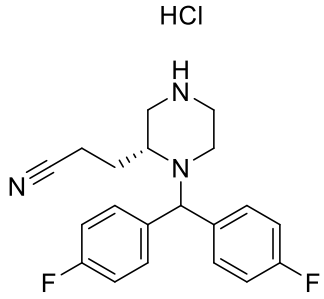
reemplazando 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina. LC-MS calculado para $C_{26}H_{25}ClF_2N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 508,2; se encontró 508,1.

Intermedio 18. (*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



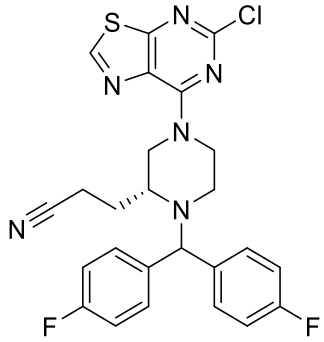
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 13, con (*R*)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (AstaTech 70239) reemplazando (2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{24}H_{31}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; se encontró 433,3.

Intermedio 19. Clorhidrato de (*R*)-3-(1-(Bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)propanonitrilo



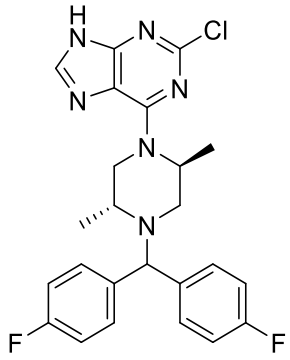
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 15, con (*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 18) reemplazando (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}F_2N_3$ $(M+H)^+$: m/z = 342,2; se encontró 342,2.

Intermedio 20. (*R*)-3-(1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)piperazin-2-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 16, con clorhidrato de (*R*)-3-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-2-il)propanonitrilo (Intermedio 19) reemplazando clorhidrato de 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo. LC-MS calculado para $C_{25}H_{22}ClF_2N_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 511,1; se encontró 511,2.

Intermedio 21. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina

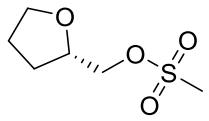


A una mezcla de 2,6-dicloropurina (2,79 g, 14,7 mmol, Ambeed A101242) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1, 5,20 g, 14,7 mmol) en 2-propanol (73,7 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (7,72 ml, 44,2 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró. El residuo bruto se trituró con MeOH frío (100 ml) y se filtró para dar el producto deseado (5,40 g, 78 % de rendimiento) como un sólido canela claro. LC-MS calculado para $C_{24}H_{24}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; se encontró 469,2.

Como entendería un experto en la técnica, los compuestos de la presente

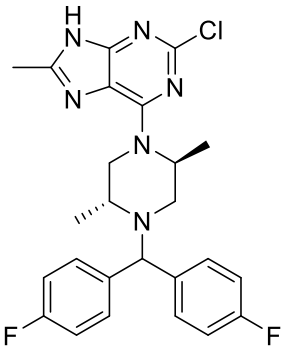
descripción pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, el Intermedio 21 puede existir como la forma 7*H*-purina o 9*H*-purina (*por ejemplo*, 6-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-7*H*-purina).

Intermedio 22. Metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo



Una mezcla de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (2,00 g, 19,6 mmol, BLD Pharmatech BD48351) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (5,12 mL, 29,4 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se purgó con N_2 y se enfrió a 0 °C antes de agregar gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,97 ml, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (3,39 g, 96 % de rendimiento) como un aceite de color naranja claro que se usó directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,20 – 4,13 (m, 2H), 3,88 (dt, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,80 (dt, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 1H).

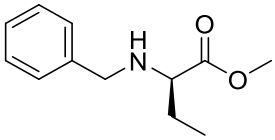
Intermedio 23. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina



Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1, 2,00 g, 5,67 mmol), 2,6-dicloro-8-metilpurina (1,24 g , 6,11 mmol, PharmaBlock PB02898) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,97 ml, 17,00 mmol) en 1-butanol (14,2 ml) se agitó a 85 °C durante la noche.

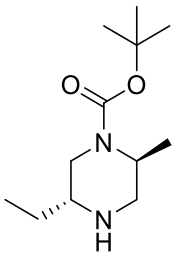
Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,82 g, 66 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; se encontró 483,1.

Intermedio 24. (*R*)-2-(bencilamino)butanoato de metilo

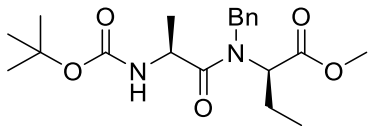


A una solución agitada de clorhidrato de (*R*)-2-aminobutanoato de metilo (30,0 g, 195 mmol, Combi-Blocks QA-7768) en CH_2Cl_2 (500 ml) se le añadió benzaldehído (20,7 g, 195 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (20,7 g, 98 mmol) en porciones durante 20 min. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con HCl acuoso 1 M (3 x 300 ml). Las capas acuosas combinadas se alcalinizaron con KOH sólido (pH >12) y se extrajeron con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (28,3 g, 70 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{12}H_{18}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 208,1; se encontró 208,2.

Intermedio 25. (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

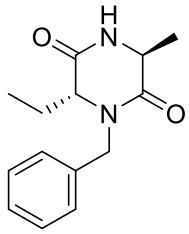


Paso 1 (R)-2-((S)-N-bencil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)butanoato de metilo



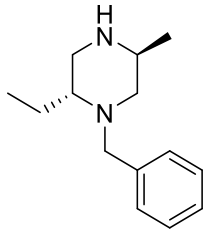
A una mezcla de (*R*)-2-(bencilamino)butanoato de metilo (Intermedio 24, 18,4 g, 89 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)-*L*-alanina (21,8 g, 115 mmol, Combi-Blocks QA-6543) en *N*,*N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió HATU (50,6 g, 133 mmol, Oakwood 023926) seguido de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (41,9 ml, 240 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con Et_2O (600 ml) y se lavó con agua (200 ml). Después de la separación de fases, la capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (30 g, 89 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{20}H_{31}N_2O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 379,2; se encontró 379,3.

Paso 2: (3S,6R)-1-bencil-6-etil-3-metilpiperazina-2,5-diona



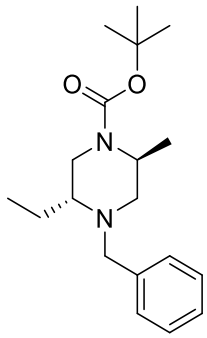
A una mezcla de (*R*)-2-((*S*)-*N*-bencil-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)butanoato de metilo (30 g, 79 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió ácido trifluoroacético (50 ml, 649 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Al residuo bruto se añadió MeOH (200 ml) y la mezcla de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado (27 g). El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{14}H_{19}N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 247,1; se encontró 247,2.

Paso 3: (2R,5S)-1-Bencil-2-etil-5-metilpiperazina



Una mezcla de (3*S*,6*R*)-1-bencil-6-etil-3-metilpiperazina-2,5-diona (Paso 2) en THF (200 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de añadir lentamente complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF, 375 ml, 375 mmol, Aldrich 176192). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de MeOH (100 ml) seguido de HCl acuoso 1 M (112 ml, 112 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h más. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{14}H_{23}N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 219,2; se encontró 219,1.

Paso 4: (2S,5R)-4-bencil-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



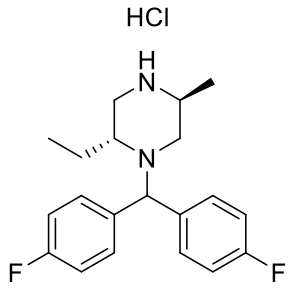
A una mezcla de (2*R*,5*S*)-1-bencil-2,5-dietilpiperazina (Paso 3) en CH_2Cl_2 (150 mL) se añadió trietilamina (31,3 mL, 225 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (26,1 mL, 112 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua (150 ml) y solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se concentró y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (22,2 g) como un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{19}H_{31}N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 319,2; se

encontró 319,3.

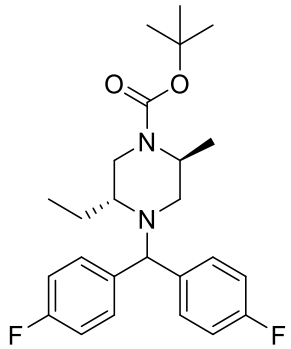
Paso 5: (2S,5R)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-bencil-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (22,2 g, 69,7 mmol) en MeOH (170 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 % en peso, 3,2 g, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un agitador Parr a 50 psi de H_2 (g) durante 20 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite® y la torta del filtro se lavó con MeOH (170 ml). El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado (12,5 g, 78 % de rendimiento). El material obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{12}H_{25}N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 229,2; se encontró 229,3.

Intermedio 26. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



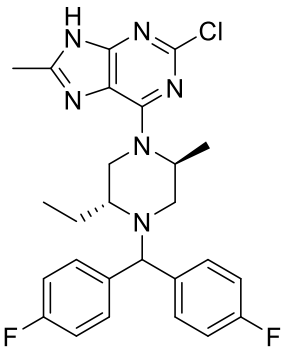
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 25, 1,50 g, 6,57 mmol), 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (1,35 ml, 7,23 mmol, Combi-Blocks QA-4728) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,3 ml, 13 mmol) en CH_3CN (12 ml) se selló y se agitó a 140 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo

bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para producir el producto deseado (2,23 g, 79 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{25}H_{33}F_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 431,3; se encontró 431,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina

A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,23 g, 5,18 mmol) en THF (40 ml) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (16,4 ml, 66 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 y se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 ml) y hexanos (50 ml) y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y hexanos y se secó al vacío para dar el producto deseado (1,17 g). LC-MS calculado para $C_{20}H_{25}F_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 331,2; se encontró 331,3.

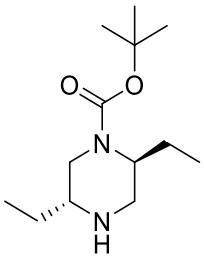
Intermedio 27. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina



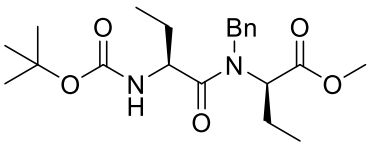
A una mezcla de 2,6-dicloro-8-metilpurina (1,11 g, 5,45 mmol, PharmaBlock PB02898) y clorhidrato de ((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazin (Intermedio 26, 2,00 g, 5,45 mmol) en 1-butanol (10 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,86 ml, 16,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche antes de calentar a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para producir el producto deseado (2,1 g, 78 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro. LC-MS calculado para $C_{26}H_{28}ClF_2N_6$

$(M+H)^+$: m/z = 497,2; se encontró 497,3.

Intermedio 28. (2*S*,5*R*)-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

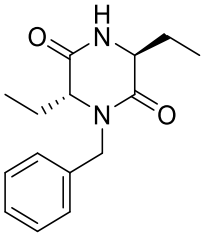


Paso 1: (R)-2-((S)-N-bencil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanamido)butanoato de metilo



A una mezcla de (*R*)-2-(bencilamino)butanoato de metilo (Intermedio 24, 9,4 g, 45 mmol) y ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (11 g, 54 mmol, Combi -Blocks OR-1176) en *N*,*N*-dimetilformamida (60 mL) se añadió HATU (24 g, 63 mmol, Oakwood 023926) seguido de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (21 mL, 121 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con Et_2O (600 ml) y se lavó con agua (200 ml). Después de la separación de fases, la capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (14,5 g, 81 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{21}H_{33}N_2O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 393,2; se encontró 393,3.

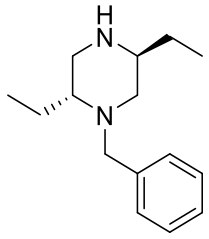
Paso 2: (3S,6R)-1-bencil-3,6-dietilpiperazina-2,5-diona



A una mezcla de (*R*)-2-((*S*)-*N*-bencil-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanamido)butanoato de metilo (Paso 1) en CH_2Cl_2

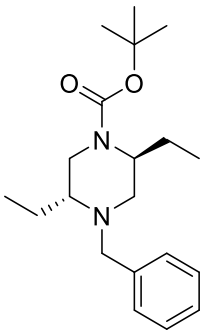
(100 mL) se añadió ácido trifluoroacético (24,5 mL, 318 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Al residuo bruto se le añadió MeOH (170 ml) y la mezcla de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado (12,9 g). El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{15}H_{21}N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 261,2; se encontró 261,1.

Paso 3: (2R,5S)-1-Bencil-2,5-dietilpiperazina



Una mezcla de (3*S*,6*R*)-1-bencil-3,6-dietilpiperazina-2,5-diona (Paso 2) en THF (200 mL) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de que se añadiera lentamente el complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF, 172 ml, 172 mmol, Aldrich 176192). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de MeOH (100 ml) seguido de HCl acuoso 1 M (103 ml, 103 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h más. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{15}H_{25}N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 233,2; se encontró 233,1.

Paso 4: (2S,5R)-4-bencil-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

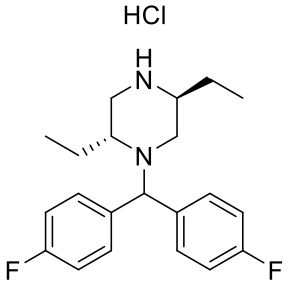


A una mezcla de (2*R*,5*S*)-1-bencil-2,5-dietilpiperazina (Paso 3) en CH_2Cl_2 (150 mL) se añadió trietilamina (12 mL, 86 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (12 mL, 52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua (150 ml) y solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se concentró y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (8,8 g). LC-MS calculado para $C_{20}H_{33}N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 333,3; se encontró 333,2.

Paso 5: (2S,5R)-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

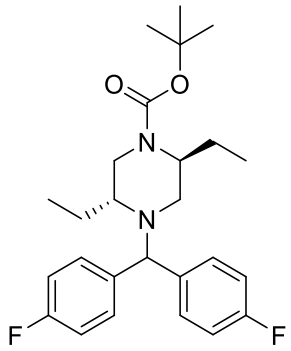
A una mezcla de (2*S* ,5*R*)-4-bencil-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,8 g, 26,5 mmol) en MeOH (170 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 % en peso, 2,1 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un agitador Parr a 50 psi de H_2 (g) durante la noche. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite® y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado (6,5 g) con un rendimiento cuantitativo. El material obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{13}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 243,2; se encontró 243,2.

Intermedio 29. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de

terc-butilo

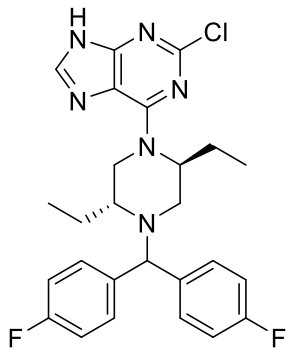


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 28, 2,00 g, 8,25 mmol), 4,4'-(clorometileno)bis(fluorobenceno) (2,56 ml, 10,7 mmol, Combi-Blocks QA-4728) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,9 ml, 17 mmol) en CH_3CN (12 ml) se selló y se agitó a 140 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para producir el producto deseado (2,8 g, 76 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{26}H_{35}F_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,3; se encontró 445,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazina

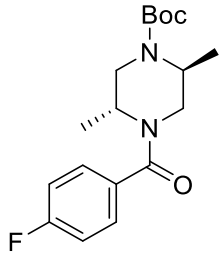
A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 6,3 mmol) en THF (30 ml) se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 60 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con N_2 y se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y hexanos y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O y hexanos y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 345,2; se encontró 345,3.

Intermedio 30. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina



A una mezcla de 2,6-dicloropurina (0,198 g, 1,05 mmol, Ambeed A101242) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazina (Intermedio 29, 0,400 g, 1,05 mmol) en 1-butanol (5 mL) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,55 ml, 3,15 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,467 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{26}H_{28}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; se encontró 497,2

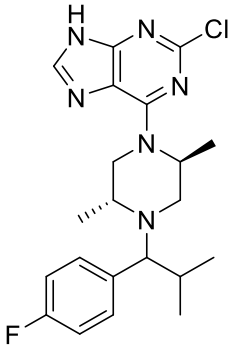
Intermedio 31. (2*S*,5*R*)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-*butilo*



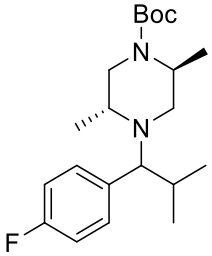
A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 14,0 mmol, Combi-Blocks OR-8588) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,69 ml, 15,4 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL) se añadió cloruro de 4-fluorobenzoílo (1,74 ml, 14,7 mmol, Sigma-Aldrich 119946) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (4,33 g, 92 % de

rendimiento) como un aceite transparente que solidificó en un sólido blanco durante varias horas. LC-MS calculado para $C_{14}H_{18}FN_2O_3$ $(M-C_4H_8+H)^+$: m/z = 281,1; se encontró 281,1

Intermedio 32. 2-Cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9*H*-purina



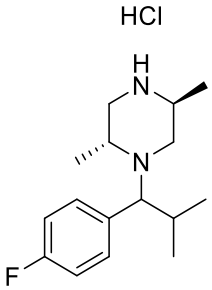
Paso 1: (2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (2*S*,5*R*)-4-(4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 31, 2,25 g, 6,69 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,157 g, 0,201 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (67 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (2,36 ml, 13,4 mmol, Sigma-Aldrich 235733). La mezcla de reacción se agitó a durante 25 minutos a ta. Se observó desprendimiento de gas y en el transcurso de 15 minutos se decoloró el amarillo del catalizador. Se añadió clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) adicional (0,157 g, 0,201 mmol) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (1,18 ml, 6,69 mmol) y se continuó agitando a ta durante otros 25 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 minutos antes de agregar gota a gota una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (4,18 ml, 8,36 mmol, Sigma-Aldrich 230111) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h antes de inactivarla con NH_4Cl acuoso

saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar un aceite amarillo que contenía el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{21}H_{34}FN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 365,3; se encontró 365,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina



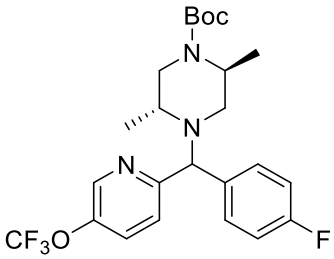
A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en THF (17,1 ml) se le añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (17,1 ml, 68,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{16}H_{26}FN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 265,2; se encontró 265,3.

Paso 3: 2-cloro-6-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)purina

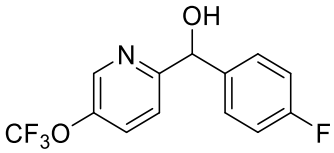
A una mezcla de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina (Paso 2) en *n*-BuOH (17 ml) se añadió 2,6-dicloropurina (1,41 g, 7,43 mmol, Ambeed A101242) seguida de *N*,*N*-diisopropiletilamina (3,50 ml, 20,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$. Se añadió tolueno (20 ml) y la mezcla se concentró *al vacío*. Este proceso se repitió dos veces más. El material bruto se

purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,74 g, 62 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{21}H_{27}ClFN_6$ $(M+H)^+$: m/z = 417,2; se encontró 417,2.

Intermedio 33. (2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

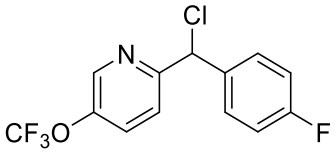


Paso 1: (4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metanol



Una solución 1,3 M de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (16,7 ml, 21,7 mmol, Sigma-Aldrich 656984) se enfrió a 0 °C antes de añadir 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (5,00 g, 20,7 mmol, Combi-Blocks QI-9136). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de agregar gota a gota 4-fluorobenzaldehído (2,33 ml, 21,7 mmol, Sigma-Aldrich 128376), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos más antes de inactivarla con NH_4Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (120 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (4,44 g, 75 % de rendimiento) como un aceite naranja intenso. LC-MS calculado para $C_{13}H_{10}F_4NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 288,1; se encontró 288,1.

Paso 2: 2-(Cloro(4-fluorofenil)metil)-5-(trifluorometoxi)piridina

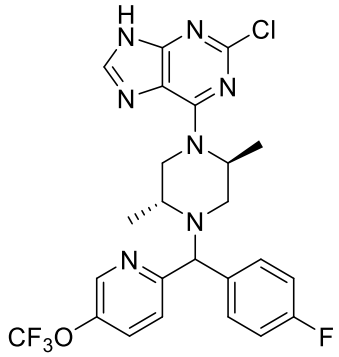


Una solución de (4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metanol (Paso 1, 4,44 g, 15,5 mmol) en CH_2Cl_2 (77 mL) se trató con cloruro de tionilo (22,6 mL, 309 mmol) y se agitó a 45 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado enfriado con hielo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El aceite de naranja resultante se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{13}H_9ClF_4NO$ $(M+H)^+$: m/z = 306,0; se encontró 306,1.

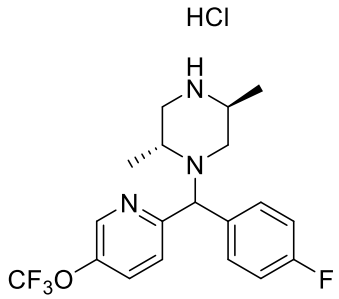
Paso 3: (2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 2-(cloro(4-fluorofenil)metil)-5-(trifluorometoxi)piridina (Paso 2) en MeCN (77 ml) se añadió secuencialmente (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,31 g, 15,5 mmol, Combi-Blocks OR-8588), yoduro de potasio (0,257 g, 1,546 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (5,40 ml, 30,9 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h. Se añadió yoduro de potasio adicional (0,257 g, 1,546 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h más. La reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (120 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (4,09 g, 55 % de rendimiento en 2 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido marrón anaranjado pegajoso. LC-MS calculado para $C_{24}H_{30}F_4N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 484,2; se encontró 484,3.

Intermedio 34. 2-Cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9*H*-purina



Paso 1: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina



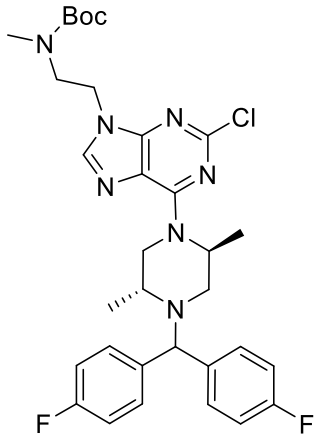
Una solución de (2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 33, 1,50 g , 3,10 mmol) en THF (7,8 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano) (7,8 ml, 31,2 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró cuidadosamente para dar un sólido bruto de color marrón anaranjado que contenía el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros, que se usó sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{19}H_{22}F_4N_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 384,2; se encontró 384,2.

Paso 2: 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)purina

A una suspensión de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Paso 1) en *n*-BuOH (7,8 mL) se añadió 2,6-dicloropurina (0,586 g, 3,10 mmol, Ambeed A101242) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,626 ml, 9,31 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h, se enfrió a ta y se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2,

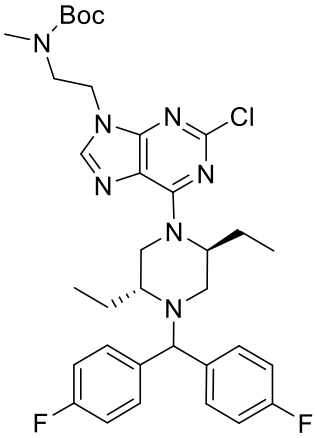
EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (1,14 g, 69 % de rendimiento en 2 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido naranja claro. LC-MS calculado para $C_{24}H_{23}ClF_4N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 536,2; se encontró 536,1.

Intermedio 35. (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin- 9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



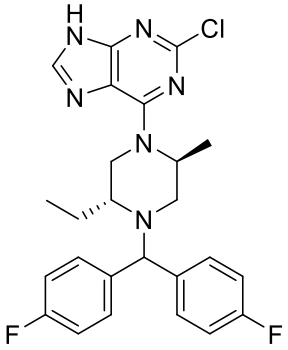
A una mezcla de 6-((2S,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina (Intermedio 21, 7,00 g, 14,9 mmol), (2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (3,92 g, 22,4 mmol) y trifenilfosfina (7,83 g, 29,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (13,0 g, 29,9 mmol, Aldrich 563110) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadieron hexanos (200 ml) y la mezcla de reacción se suspendió durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con THF/hexanos (1:4, 20 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0-50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (8,0 g, 86 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{32}H_{39}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 626,3; se encontró 626,3.

Intermedio 36. (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin- 9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 35, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro- 9*H*-purina (Intermedio 30) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina. LC-MS calculado para $C_{34}H_{43}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 654,3; se encontró 654,3.

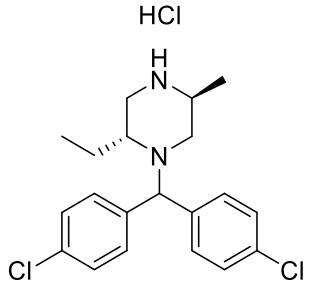
Intermedio 37. 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-clorometil-9*H*-purina



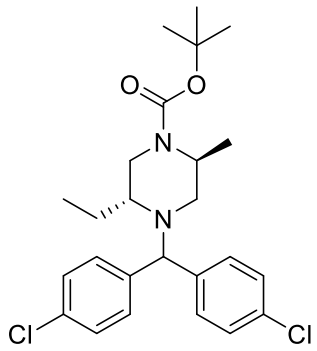
A una mezcla de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 26) (0,500 g, 1,36 mmol) en *n*-BuOH (3,41 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,714 ml, 4,09 mmol) y 2,6-dicloro-9*H*-purina (0,258 g, 1,36 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,53 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; se encontró 483,1.

Intermedio 38. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-clorofenil)metil)-2-etil-5-

metilpiperazina



Paso 1. (2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



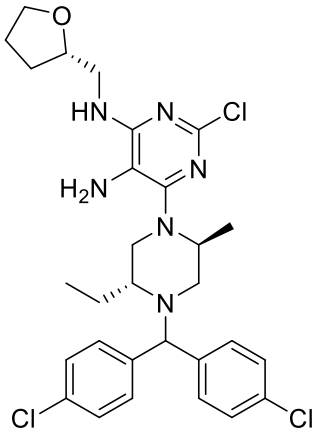
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 25, 345 mg, 1,51 mmol), 4,4'-(clorometileno)bis(clorobenceno) (492 mg, 1,81 mmol, A2B Chem AC49945) y *N,N*-diisopropiletilamina añadido (0,79 ml, 4,5 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0-20 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (580 mg, 83 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{25}H_{33}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2; se encontró 463,2.

Paso 2. Clorhidrato de (2R,5S)-1-(Bis(4-clorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina

A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH (4:1, 5 mL) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó lentamente con Et_2O (10 ml) y se suspendió durante 30 min.

El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 363,1; se encontró 363,1.

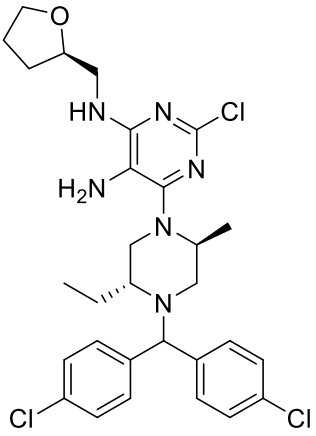
Intermedio 39. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina



A una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (0,120 g, 0,525 mmol, Combi-Blocks, ST-3909) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 38, 0,229 g, 0,573 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,37 ml, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,029 g, 0,929 mmol, BLD Pharmatech, BD48352) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió MeOH (4 ml) y tetrahidroxidiboro (0,141 g, 1,58 mmol, BLD Pharmatech, BD288251) seguido de 4,4'-dipiridilo (0,016 g, 0,105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 mín. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido (70 mg) se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}Cl_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 589,2; se encontró 589,3.

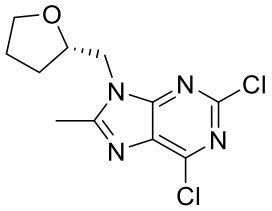
Intermedio 40. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-

il)-2-cloro-N^4-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Intermedio 39, con (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina reemplazando (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}Cl_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 589,2; se encontró 589,2.

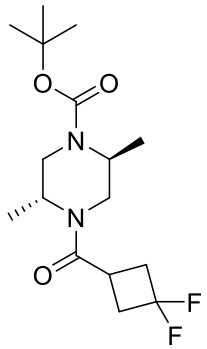
Intermedio 41: (*S*)-2,6-Dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina



A una mezcla de 2,6-dicloro-8-metilpurina (10,0 g, 49,3 mmol, PharmaBlock PB02898), (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (5,53 g, 54,2 mmol, BLD Pharmatech BD48351) y trifenilfosfina, aglomerado con polímero (100-200 mesh, alcance del etiquetado: ~1,6 mmol/g carga, Aldrich 93094, 62 g, 99 mmol) en THF (500 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (19,2 mL, 98,7 mmol, Aldrich 225541) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (330 g de SiO_2, CH_2Cl_2/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (6,8 g, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{11}H_{13}Cl_2N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 287,0; se encontró 287,0.

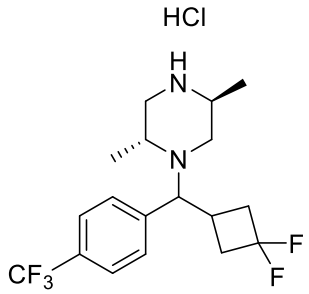
Intermedio 42. (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-

dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

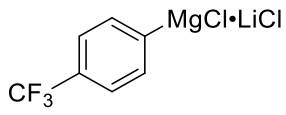


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,00 g, 28,0 mmol, Combi-Blocks OR-8588) y ácido 3,3-difluorociclobutano-1-carboxílico (4,19 g, 30,8 mmol, Astatech 84107) en MeCN (25 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (14,7 ml, 84,0 mmol) y HATU (11,2 g, 29,4 mmol, Combi-Blocks OR-0618) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y se purificaron mediante cromatografía en columna rápida (120 g SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (8,90 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{12}H_{19}F_2N_2O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 277,1; se encontró 277,1

Intermedio 43. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



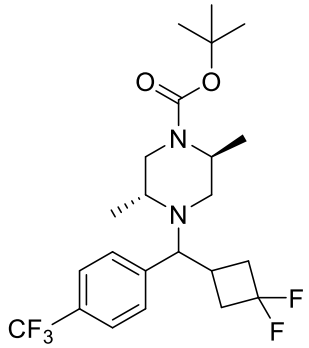
Paso 1: Cloruro de (4-trifluorometil)fenil)magnesio cloruro de litio (1,1 M en THF)



Una solución 1,3 M de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (5,78 ml, 7,52 mmol, Aldrich 656984) se enfrió a -78

°C antes de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (1,14 ml, 8,27 mmol, Aldrich 152692) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h más. La mezcla obtenida se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



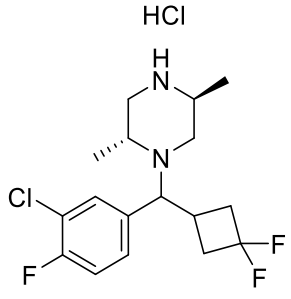
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 42, 2,00 g, 6,02 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,469 g, 0,602 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (2,13 mL, 12,0 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a ta durante 15 mín. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de agregar gota a gota cloruro de (4-(trifluorometil)fenil)magnesio cloruro de litio (Paso 1, 6,92 ml, 1,1 M en THF, 7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{23}H_{32}F_5N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2; se encontró 463,2

Paso 3: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

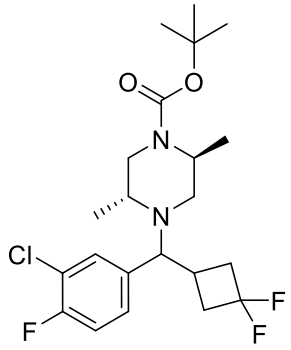
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso

2) en THF (10 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 10 mL, 40 mmol, Oakwood 094030) y se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (1,50 g, 69 % de rendimiento en dos pasos) como una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{18}H_{24}F_5N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 363,2; se encontró 363,2.

Intermedio 44. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



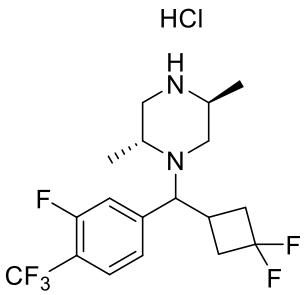
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 42, 1,00 g, 3,01 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,235 g, 0,301 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (1,06 mL, 6,02 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a ta durante 15 mín. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de agregar gota a gota bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio (7,52 ml, 3,76 mmol, 0,5 M en THF, Aldrich 563676) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30

min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{22}H_{31}ClF_3N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; se encontró 447,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

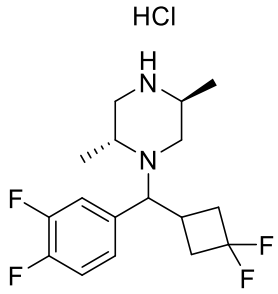
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en THF (5 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmol, Oakwood 094030) y se agitó a 60 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado (0,56 g, 54 % de rendimiento en dos pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{17}H_{23}ClF_3N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 347,1; se encontró 347,4.

Intermedio 45. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



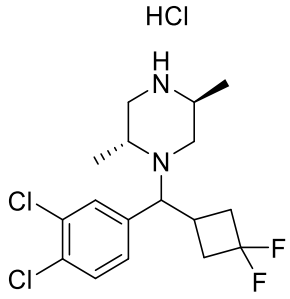
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 43, con 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno reemplazando 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{18}H_{23}F_6N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,2; se encontró 381,2.

Intermedio 46. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



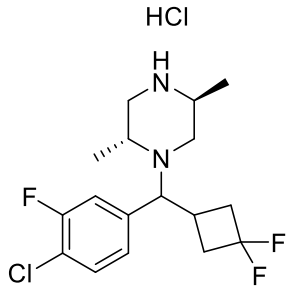
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 44, con bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio (0,5 M en THF, Aldrich 561037) reemplazando al bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{17}H_{23}F_4N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 331,2; se encontró 331,1.

Intermedio 47. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,4-diclorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

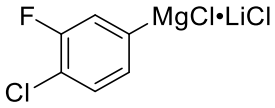


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Intermedio 44, con bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio (solución 0,5 M en THF, Aldrich 562270) reemplazando bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2F_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 363,1; se encontró 363,2.

Intermedio 48. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

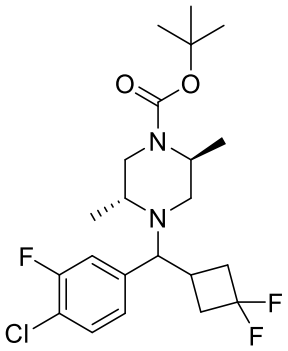


Paso 1: (4-cloro-3-fluorofenil)cloruro de magnesio cloruro de litio (1,1 M en THF)



Una solución 1,3 M de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (800 µL, 1,04 mmol, Aldrich 656984) se enfrió a –78 °C antes de que se aplicara 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno (146 µL, 1,14 mmol, Apollo Scientific PC9033) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 hora. La mezcla obtenida se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (2S,5R)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



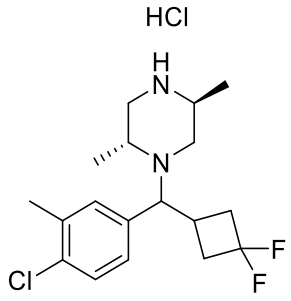
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 42, 250 mg, 0,752 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio (I) (59 mg, 0,075 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (5 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (226 µL, 1,50 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a ta durante 15 mín. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. Se añadió clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) adicional (59 mg, 0,075 mmol) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (226 µl, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min más. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de agregar gota a gota cloruro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio cloruro de litio (Paso 1, 855 µL, 1,1 M en THF, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas

combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{22}H_{31}ClF_3N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; se encontró 447,2

Paso 3: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

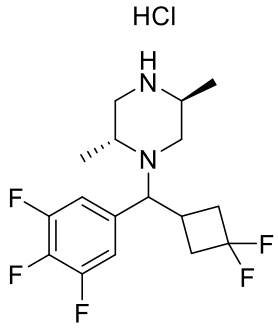
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 2) en THF (15 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmol, Oakwood 094030) y se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se suspendió durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{17}H_{23}ClF_3N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 347,2; se encontró 347,1.

Intermedio 49. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-cloro-3-metilfenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



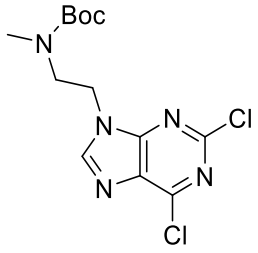
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 44, con bromuro de (4-cloro-3-metilfenil)magnesio (solución 0,5 M en THF, Synthonix C31776) reemplazando el bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{18}H_{26}ClF_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 343,2; se encontró 343,2.

Intermedio 50. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



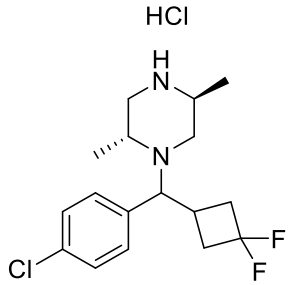
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 44, con bromuro de (3,4,5-trifluorofenil)magnesio (solución 0,5 M en THF, Synthonix T31780) reemplazando bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{17}H_{22}F_5N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 349,2; se encontró 349,2.

Intermedio 51: (2-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



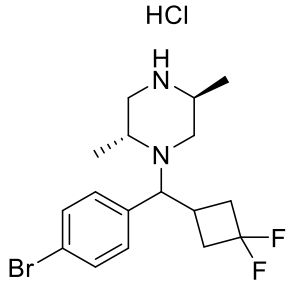
A una mezcla de 2,6-dicloro-9*H*-purina (10,0 g, 52,9 mmol, AmBeed A101242), (2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (9,83 ml, 58,2 mmol, BLD Pharmatech, BD29111) y trifenilfosfina, ligada a polímeros (100-200 mesh, alcance del etiquetado: ~1,6 mmol/g carga, Aldrich 93094, 66,2 g, 106 mmol) en THF (500 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (20,6 mL, 106 mmol, Aldrich 225541) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (330 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (8,1 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 346,1; se encontró 346,1.

Intermedio 52. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



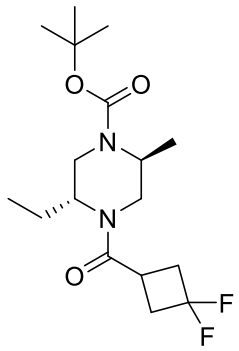
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 48, con 1-bromo-4-clorobenceno reemplazando 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{17}H_{24}ClF_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 329,2; se encontró 329,1.

Intermedio 53. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-bromofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 48, con 1-bromo-4-yodobenceno reemplazando 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{17}H_{24}BrF_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 373,1; se encontró 373,1.

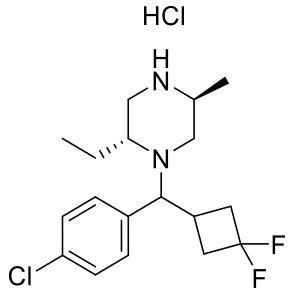
Intermedio 54. (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



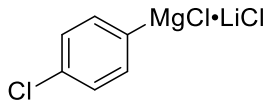
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 42, con (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-

butilo (Intermedio 25) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{13}H_{21}F_2N_2O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 291,2; se encontró 291,1.

Intermedio 55. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina

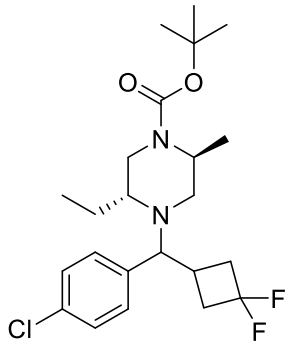


Paso 1: (4-clorofenil)cloruro de magnesio cloruro de litio (1,1 M en THF)



Una solución 1,3 M de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (5,78 ml, 7,52 mmol, Aldrich 656984) se enfrió a -78 °C antes de 1-bromo-4-clorobenceno (0,96 ml, 8,3 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h más. La mezcla obtenida se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (2S,5R)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



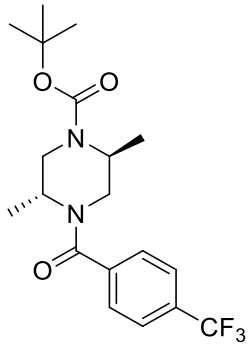
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 54, 0,800 g, 2,31 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (180 mg, 0,231 mmol, Strem 77-0300) en

CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (816 µl, 4,62 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a ta durante 25 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de agregar gota a gota cloruro de (4-clorofenil)magnesio cloruro de litio (Paso 1, 2,89 ml, 1,1 M en THF, 3,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{23}H_{34}ClF_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; se encontró 443,3.

Paso 3: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina

Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 2) en THF (15 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmol, Oakwood 094030) y se agitó a 60 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{18}H_{26}ClF_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 343,2; se encontró 343,2.

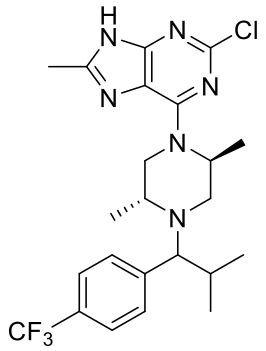
Intermedio 56. (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



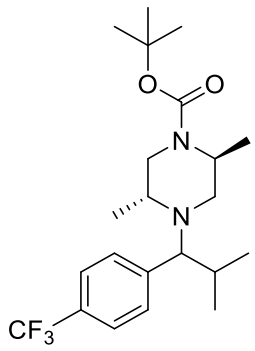
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

(2,00 g, 9,33 mmol, Combi-Blocks OR-8588), *N,N*-diisopropiletilamina (3,26 ml, 18,7 mmol), ácido 4-(trifluorometil)benzoico (1,95 g, 10,3 mmol) y HATU (3,73 g, 9,80 mmol, Combi-Blocks OR-0618) en MeCN (12 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (120 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (3,35 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{15}H_{18}F_3N_2O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 331,1; se encontró 331,2.

Intermedio 57. 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina



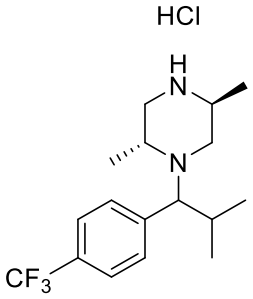
Paso 1: (2S,5R)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 56, 1,13 g, 2,91 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio (I) (0,227 g, 0,291 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (29 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (1,03 ml, 5,82 mmol, Sigma-Aldrich 235733). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a ta. La mezcla de reacción se enfrió a –78 °C y se agitó durante 5 min antes de agregar gota a gota una solución 2,0 M de

cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,80 ml, 3,64 mmol, Sigma-Aldrich 230111) y la mezcla se agitó a –78 °C durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h antes de inactivarla con NH_4Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (0,95 g) como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{22}H_{34}F_3N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 415,3; se encontró 415,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazina



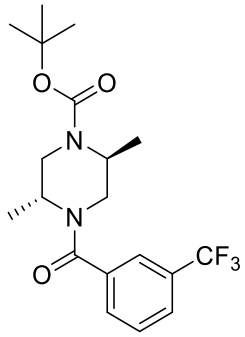
A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,95 g, Paso 1) en THF (22,9 mL) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (6,86 mL, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (50 ml) y hexanos (25 ml) y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y hexanos y se secó al vacío para dar el producto deseado (0,465 g) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{17}H_{26}F_3N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 315,2; se encontró 315,3.

Paso 3: 2-cloro-6-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9H-purina

A una mezcla de hidrocloruro de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazina (0,465 g, Paso 2) en *n*-BuOH (17 mL) se añadió 2,6-dicloro-8-metil-9*H*-purina (0,60 g, 2,96 mmol, Ambeed A360170) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,802 mL, 4,43 mmol) y la mezcla de

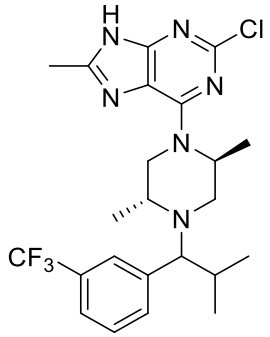
reacción se agitó a 90° C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar el producto deseado (0,30 g, 11 % de rendimiento en 3 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un aceite amarillo. LC-MS calculado para $C_{23}H_{29}ClF_3N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 481,2; se encontró 481,3.

Intermedio 58. (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



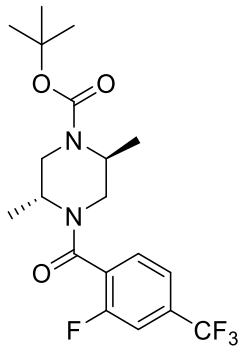
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g, 5,11 mmol, Combi-Blocks OR-8588), *N,N*-diisopropiletilamina (1,62 ml, 9,30 mmol), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (884 mg, 4,65 mmol) y HATU (1,94 g, 5,11 mmol, Combi-Blocks OR-0618) en MeCN (6,2 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (120 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,70 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{15}H_{18}F_3N_2O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 331,1; se encontró 331,1.

Intermedio 59. 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 57, con (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 58) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{23}H_{29}ClF_3N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 481,2; se encontró 481,3.

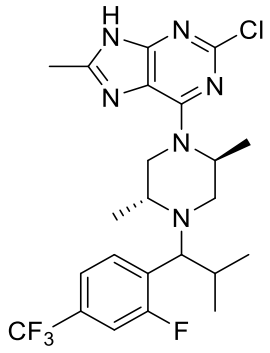
Intermedio 60. (2*S*,5*R*)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,67 mmol, Combi-Blocks OR-8588), *N,N*-diisopropiletilamina (1,63 ml, 9,33 mmol), ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (1,07 g, 5,13 mmol) y HATU (1,86 g, 4,90 mmol, Combi-Blocks OR-0618) en MeCN (6,2 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (120 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,67 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{15}H_{17}F_4N_2O_3$ $(M-C_4H_8+H)^+$: m/z = 349,1; se encontró 349,1.

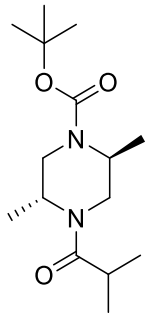
Intermedio 61. 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-

metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina



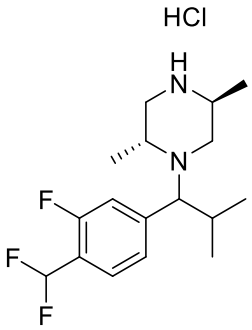
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 57, con (2*S*,5*R*)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 60) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{23}H_{28}ClF_4N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; se encontró 499,3.

Intermedio 62. (2*S*,5*R*)-4-isobutiril-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

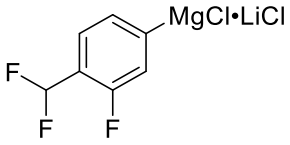


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20, g, 93 mmol, Combi-Blocks OR-8588) en CH_2Cl_2 (933 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir cloruro de isobutirilo (10,76 mL, 103 mmol) seguido de trietilamina (39,0 mL, 280 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (*acuoso*) y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (26 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. El material obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{15}H_{29}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 285,2; se encontró 285,3.

Intermedio 63. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina

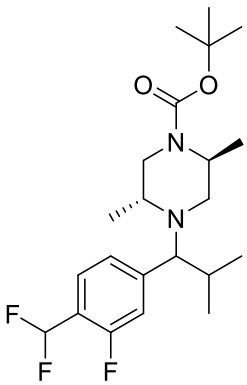


Paso 1: Cloruro de (4-(difluorometil)-3-fluorofenil)magnesio cloruro de litio (0,62 M en THF)



Una solución 1,3 M de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (3,76 ml, 4,89 mmol, Aldrich 656984) se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota una mezcla de 4-bromo-1-(difluorometil)-2-fluorobenceno (1,00 g, 4,44 mmol) en THF seco (volumen total 3,42 mL) y la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h más. La mezcla obtenida se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (2S,5R)-4-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



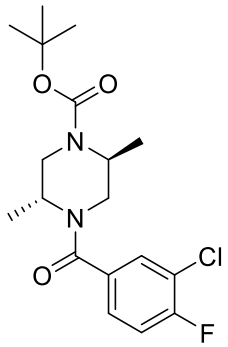
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-isobutiril-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 62, 1,00 g, 3,52 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (274 mg, 0,352 mmol, Strem 77-0300) en

CH_2Cl_2 (11,7 ml) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (2,13 ml, 12,0 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota cloruro de (4-(difluorometil)-3-fluorofenil)magnesio cloruro de litio (0,62 M en THF) (Paso 1, 5,7 ml, 0,62 M en THF, 3,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más antes de calentar a ta y agitar durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y las capas se separaron. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{22}H_{34}F_3N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 415,3; se encontró 415,4.

Paso 3: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina

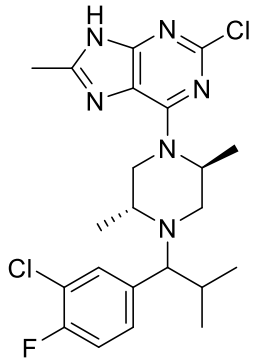
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 2) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10,6 ml, 42,4 mmol) se agitó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico/hexanos (2:1) y se suspendió a ta durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el producto deseado (875 mg, 79 % de rendimiento en dos pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{17}H_{26}F_3N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 315,2; se encontró 315,2.

Intermedio 64. (2*S*,5*R*)-4-(3-cloro-4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



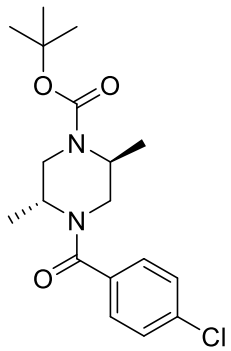
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 56, con ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico reemplazando ácido 4-(trifluorometil)benzoico. LC-MS calculado para $C_{14}H_{17}ClFN_2O_3$ $(M-C_4H_8+H)^+$: m/z = 315,1; se encontró 315,1.

Intermedio 65. 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina



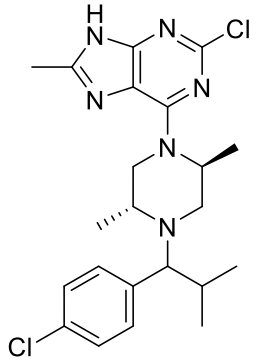
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 57, con (2*S*,5*R*)-4-(3-cloro-4-fluorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 64) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2FN_6$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; se encontró 465,2.

Intermedio 66. (2*S*,5*R*)-4-(4-clorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc-butilo*



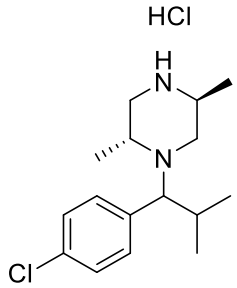
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 56, con ácido 4-clorobenzoico reemplazando ácido 4-(trifluorometil)benzoico. LC-MS calculado para $C_{14}H_{18}ClN_2O_3$ $(M-C_4H_8+H)^+$: m/z = 297,1; se encontró 297,2.

Intermedio 67. 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina



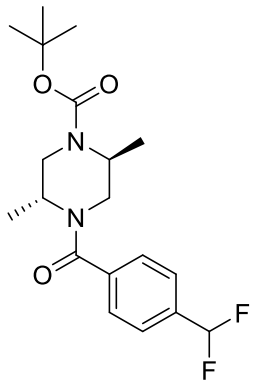
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 57, con (2*S*,5*R*)-4-(4-clorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 66) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{22}H_{29}Cl_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; se encontró 447,2.

Intermedio 68. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina



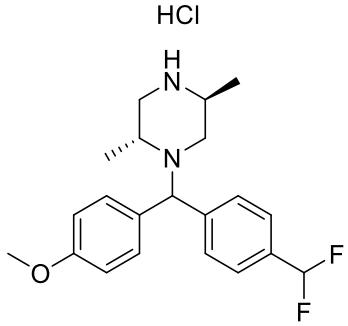
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 57, Pasos 1-2 con (2*S*,5*R*)-4-(4-clorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 66) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{16}H_{26}ClN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 281,2; se encontró 281,2.

Intermedio 69. (2*S*,5*R*)-4-(4-(difluorometil)benzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

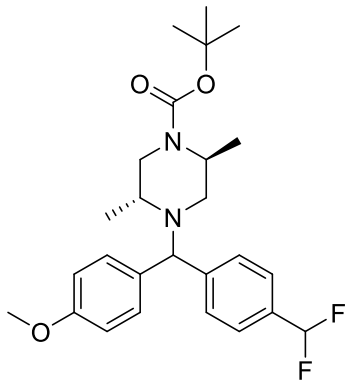


A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,74 g, 17,4 mmol, Combi-Blocks OR-8588), *N,N*-diisopropiletilamina (3,26 ml, 18,7 mmol) y ácido 4-(difluorometil)benzoico (2,00 g, 11,6 mmol) en MeCN (15,5 Ml) se añadió HATU (4,86 g, 12,8 mmol, Combi-Blocks OR-0618) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,09 ml, 34,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para producir el producto deseado (1,90 g, 44 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{19}H_{27}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 369,2; se encontró 369,2.

Intermedio 70. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

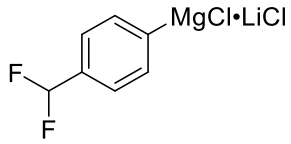


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(4-(difluorometil)benzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 69, 500 mg, 1,36 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (106 mg, 0,136 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (4,52 ml) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,43 ml, 2,7 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0,5 M en THF, 3,39 ml, 1,70 mmol, Aldrich 470260) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más antes de calentar a ta y agitar durante la noche. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y las capas se separaron. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{26}H_{35}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 461,2; se encontró 461,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

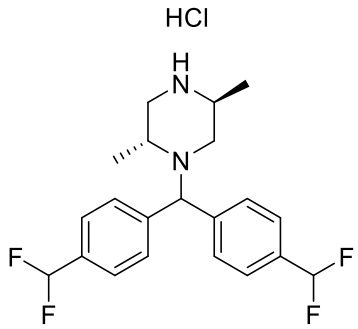
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (3,13 ml, 12,5 mmol) se agitó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico/hexanos (2:1) y se suspendió a ta durante 10 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 361,2; se encontró 361,2.

Intermedio 71. Cloruro de (4-(difluorometil)fenil)magnesio cloruro de litio (0,65 M en THF)



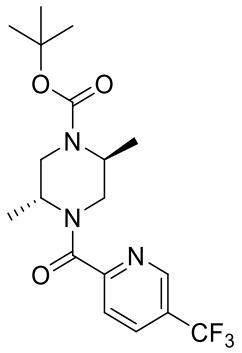
Una solución 1,3 M de complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (1,88 ml, 2,45 mmol, Aldrich 656984) se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota una mezcla de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (507 mg, 2,45 mmol) en THF seco (volumen total 1,88 mL) y la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h más. La mezcla obtenida se utilizó directamente en el siguiente paso.

Intermedio 72. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-(difluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



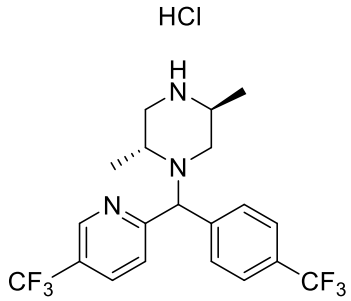
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 70, con cloruro de (4-(difluorometil)fenil)magnesio cloruro de litio (Intermedio 71, 0,65 M en THF) reemplazando el bromuro de (4-metoxifenil)magnesio en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{21}H_{25}F_4N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,2; se encontró 381,3.

Intermedio 73. (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

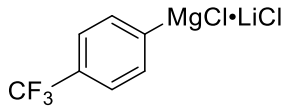


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,07 g, 5,00 mmol, Combi-Blocks OR-8588) y ácido 5-(trifluorometil)picolínico (0,956 g, 5 mmol, Combi-Blocks PY-1447) en MeCN (25,0 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1,75 ml, 10,0 mmol) y HATU (2,00 g, 5,25 mmol, Combi-Blocks OR-0618) y se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y se purificaron mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,63 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{14}H_{17}F_3N_3O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 332,1; se encontró 332,1.

Intermedio 74: Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina



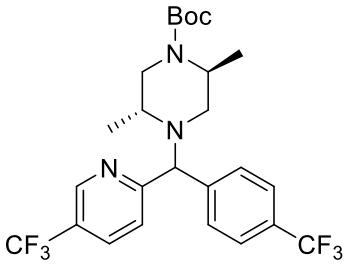
Paso 1: Cloruro de (4-(trifluorometil)fenil)magnesio cloruro de litio (1,1 M en THF)



Se añadió gota a gota 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (1,68 mL, 12,2 mmol, Matrix Scientific 004745) al complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 9,69 mL, 12,6 mmol, Aldrich 656984) a ta

utilizando un baño de agua templada para mantener la temperatura. La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla obtenida se utilizó directamente en el paso siguiente.

Paso 2: (2S,5R)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

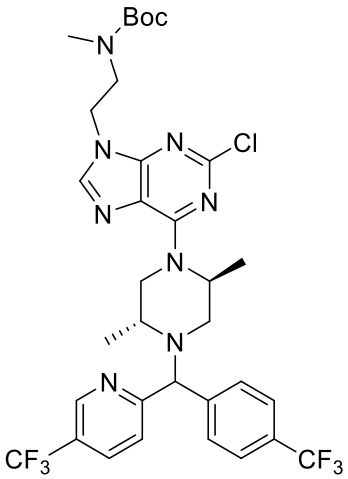


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 73, 2,40 g, 6,19 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,145 g, 0,186 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (62 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (2,19 mL, 12,4 mmol, Aldrich 235733) y se agitó durante 15 min a ta. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. Se añadió más clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,145 g, 0,186 mmol) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (1,10 ml, 6,19 mmol) y se continuó agitando a ta durante otros 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota cloruro de (4-(trifluorometil)fenil)magnesio cloruro de litio (Paso 1, 1,1 M en THF, 7,74 ml, 8,3 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min más, luego se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El material se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar un aceite naranja que contenía el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{25}H_{30}F_6N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; se encontró 518,2.

Paso 3: Clorhidrato de (2R,5S)-2,5-dimetil-1-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina

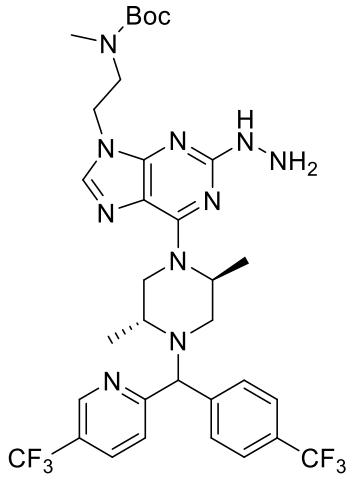
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 2) en THF (12,8 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 12,8 mL, 51,3 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el producto deseado (1,30 g, 46 % de rendimiento en dos pasos) como una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido naranja claro. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}F_6N_3$ $(M+H)^+$: m/z = 418,2; se encontró 418,3.

Intermedio 75. (2-(2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



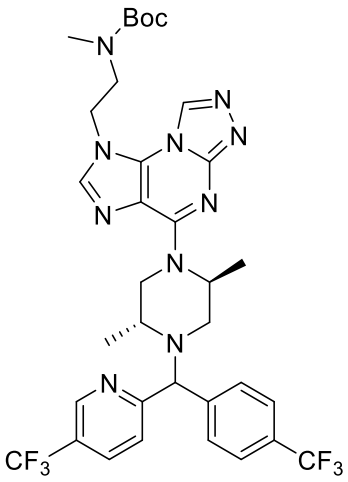
Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina (Intermedio 74, 0,567 g, 1,25 mmol), (2-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 51, 0,433 g, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,655 ml , 3,75 mmol) en *n*-BuOH (3,12 ml) se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con agua y 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) hasta el compuesto del título (0,535 g, 59 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido naranja. LC-MS calculado para $C_{33}H_{38}ClF_6N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 727,3; se encontró 727,4.

Intermedio 76. (2-(6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)) piperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



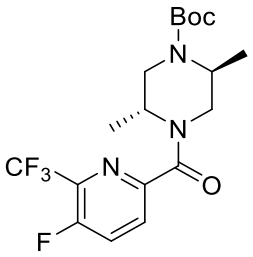
Una mezcla de (2-(2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 75, 0,535 g, 0,735 mmol), [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-metanosulfonato de dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (31,4 mg, 37,0 µmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (0,716 g, 2,20 mmol) se recogió en THF (3,7 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (0,230 ml, 3,67 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min, se enfrió a ta y se filtró a través de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (0,419 g, 79 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de una espuma blanca. LC-MS calculado para $C_{33}H_{41}F_6N_{10}O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 723,3; se encontró 723,4.

Intermedio 77. (2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil) piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de (2-(6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil) piperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 76, 0,419 g, 0,579 mmol), ácido acético (1,66 ml, 29,0 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,483 mL, 2,90 mmol) se agitó a 95 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (0,262 g, 62 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{34}H_{39}F_6N_{10}O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 733,3; se encontró 733,3.

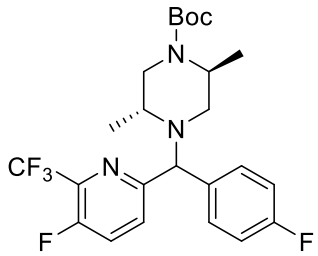
Intermedio 78. (2*S*,5*R*)-4-(5-fluoro-6-(trifluorometil)picolinoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,292 g, 1,36 mmol, Combi-Blocks OR-8588) y ácido 5-fluoro-6-(trifluorometil)picolínico (0,285 g, 1,36 mmol, Enamine, EN300-1696814) en MeCN (6,80 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,480 ml, 2,73 mmol) y HATU (0,544 g, 1,43 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se

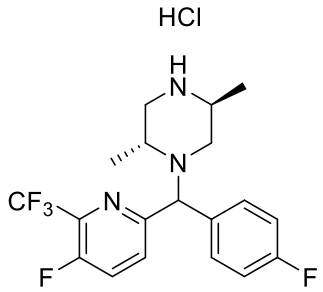
eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,466 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{13}H_{16}F_4N_3O$ (M–$C_5H_8O_2$+H)$^+$: m/z = 306,1; se encontró 306,1.

Intermedio 79. (2*S*,5*R*)-4-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



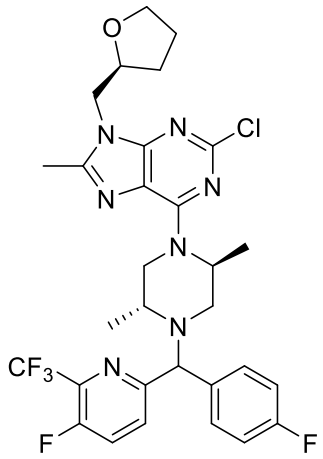
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(5-fluoro-6-(trifluorometil)picolinoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 78, 0,722 g, 1,78 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (69,0 mg, 89,0 µmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (17,8 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,630 mL, 3,56 mmol, Aldrich 235733) y se agitó durante 15 min a ta. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. Se añadió más clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (69,0 mg, 89,0 µmol) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,315 ml, 1,78 mmol) y se continuó agitando a ta durante otros 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (2,23 ml, 2,23 mmol, Aldrich 328820). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min adicionales a -78 °C, se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El material se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (0,609 g, 70 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido espumoso blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{29}F_5N_3O_2$ (M+H)$^+$: m/z = 486,2; se encontró 486,3.

Intermedio 80. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 79, 0,609 g, 1,25 mmol) en THF (3,10 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,12 mL, 12,5 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0,447 g, 85 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para $C_{19}H_{21}F_5N_3$ $(M+H)^+$: m/z = 386,2; se encontró 386,2.

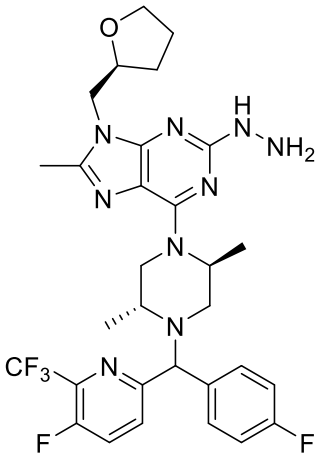
Intermedio 81: 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il) -8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina



Una mezcla de hidrocloruro de (2*R*,5*S*)-1-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 80, 0,447 g, 1,06 mmol), (*S*)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-

purina (Intermedio 41, 0,304 g, 1,06 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,560 mL, 3,18 mmol) en *n*-BuOH (2,65 mL) se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con agua y 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y se purificaron mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0,416 g, 62 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido naranja. LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}ClF_5N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 636,2; se encontró 636,2.

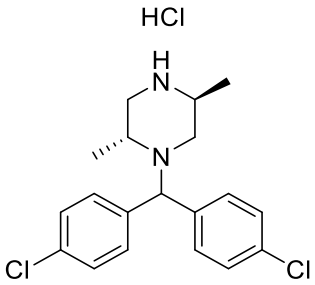
Intermedio 82. 6-((2*S*,5*R*)-4-((5-Fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineilo -8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina



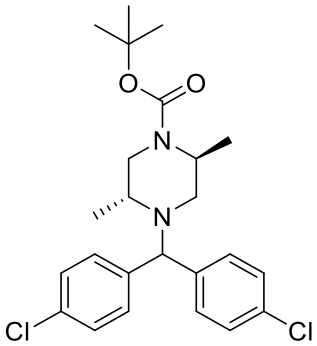
Una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 81, 0,416 g, 0,653 mmol), metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (27,9 mg, 33,0 µmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (0,639 g, 2,20 mmol) se recogió en THF (3,2 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (0,203 ml, 3,67 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min, se enfrió a ta y se filtró a través de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (0,355 g, 86 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de una espuma

blanca. LC-MS calculado para $C_{30}H_{35}F_5N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 632,3; se encontró 632,3.

Intermedio 83. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

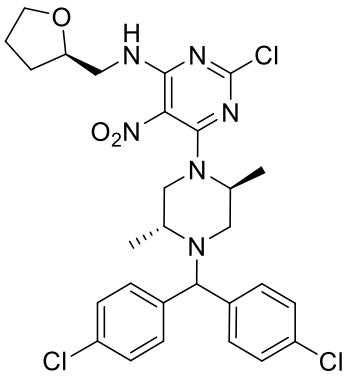


En un vial para microondas de 20 mL con una barra agitadora, una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,11 g, 5,19 mmol, Combi-Blocks OR-8588), 4,4'-(clorometileno)bis(clorobenceno) (1,41 g, 5,19 mmol, A2B Chem AC49945) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,81 ml, 10,4 mmol) en MeCN (13 ml) se irradió a 115 °C en un reactor de microondas durante 4 h. Se preparó una segunda reacción en paralelo en un recipiente separado y, después de enfriar a ta, las dos mezclas de reacción se combinaron y concentraron *al vacío*. El residuo bruto se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{31}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; se encontró 449,2.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en THF (26 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 26 mL, 104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml). El precipitado sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el compuesto del título (2,44 g, 61 % de rendimiento en dos pasos) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 349,1; se encontró 349,2.

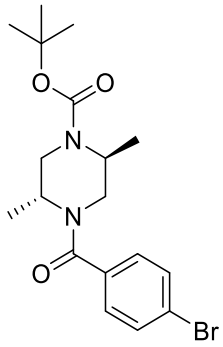
Intermedio 84: 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-nitro-N-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4-amina



Una suspensión de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 83, 0,507 g, 1,20 mmol) y 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (0,274 g, 1,2 mmol, Combi-Blocks ST-3909) en CH_2Cl_2 (6 mL) se enfrió a –40 °C. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,838 ml, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó a –40 °C durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,121 g, 1,20 mmol, BLDpharm BD46980) en CH_2Cl_2 (3 mL) y, una vez completada la transferencia, la mezcla se calentó a 0°C y se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó con CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,461 g, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS calculado para $C_{28}H_{32}Cl_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 605,2; se

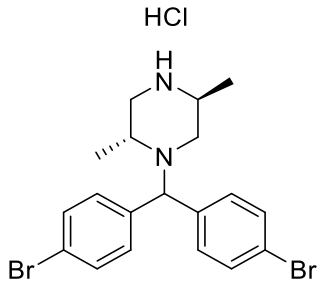
encontró 605,3.

Intermedio 85. (2*S*,5*R*)-4-(4-bromobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

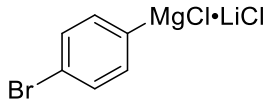


A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,07 g, 5,00 mmol, Combi-Blocks OR-8588) y cloruro de 4-bromobenzoílo (1,15 g, 5,25 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) en un baño de agua tibia se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,75 mL, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 1 M de HCl y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,99 g, 5,00 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{14}H_{18}BrN_2O_3$ $(M\text{-}C_4H_8+H)^+$: m/z = 341,1; se encontró 341.

Intermedio 86. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



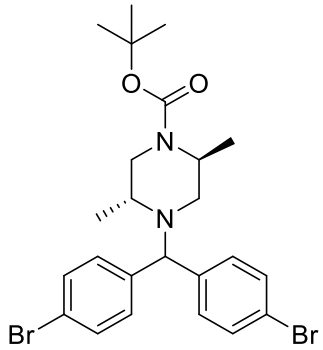
Paso 1: Cloruro de (4-Bromofenil)magnesio cloruro de litio (0,5 M en THF)



A una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (2,492 g, 8,81 mmol, TCI B0604) en THF (10,5 ml de volumen total) se añadió un complejo de cloruro de

litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 7,12 ml, 9,25 mmol, Aldrich 656984) gota a gota a –20 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla turbia obtenida se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: (2S,5R)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



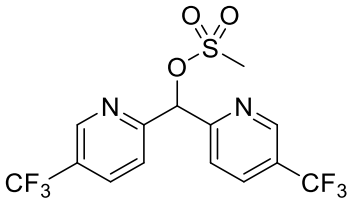
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(4-bromobenzoilo)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 85, 1,40 g, 3,52 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,082 g, 0,106 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (35 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (1,25 mL, 7,07 mmol, Aldrich 235733) y se agitó durante 15 min a ta. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. Se añadió más clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (0,082 g, 0,106 mmol) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (623 µL, 3,52 mmol) y se continuó agitando a ta durante 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota cloruro de (4-(bromobenzoilo)magnesio cloruro de litio (Paso 1, 0,5 M en THF, 8,8 ml, 4,4 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min adicionales, luego se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El material se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{24}H_{31}Br_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 537,1; se encontró 537,2.

Paso 3: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

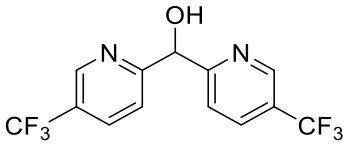
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-

1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 2) en THF (8,81 ml) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 8,81 mL, 35,2 mmol) y se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el producto deseado (1,52 g, 91 % de rendimiento en dos pasos) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{19}H_{23}Br_2N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 437,0; se encontró 437,1.

Intermedio 87. Metanosulfonato de bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo



Paso 1: Bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol

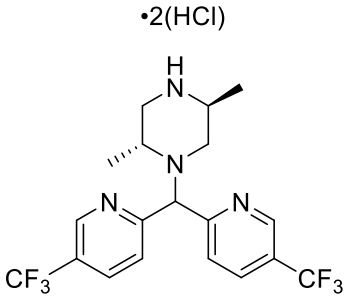


A una mezcla de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (2,64 g, 11,7 mmol, Aldrich 661120) en Et_2O (47 mL) a 0 °C se añadió gota a gota un complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 9,43 mL, 12,3 mmol, Aldrich 656984) durante 5 min. La solución de color naranja claro se volvió de color rojo oscuro con el tiempo. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, se añadió una solución de 5-(trifluorometil) picolinaldehído (2,04 g, 11,7 mmol, Combi-Blocks PY-1433) en Et_2O (10 ml). Inmediatamente se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso sat. Después de calentar a ta, se separaron las capas. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,98 g, 60% de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS calculado para $C_{13}H_9F_6N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 323,1; se encontró 323,1.

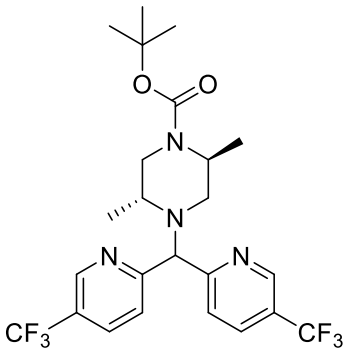
Paso 2: Metanosulfonato de bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo

Una mezcla de bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (1,98 g, 6,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,22 ml, 18,42 mmol) en CH_2Cl_2 (12,3 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,718 ml, 9,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y después de calentar a ta se separaron las capas. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,33 g, 95% de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS calculado para $C_{14}H_{11}F_6N_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 401,0; se encontró 401,1.

Intermedio 88. Dihidrocloruro de (2*R*,5*S*)-1-(bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-(bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



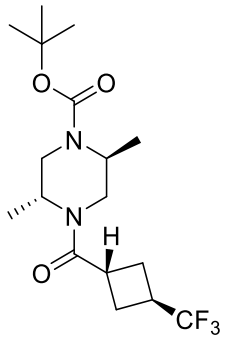
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,32 g, 6,14 mmol, Combi-Blocks OR-8588), metanosulfonato de bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo (Intermedio 87, 2,33 g, 5,81 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,22 ml, 18,2 mmol) en MeCN (30 ml) se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al*

vacío. El residuo bruto se recogió en EtOAc y se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja. LC-MS calculado para $C_{24}H_{29}F_6N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; se encontró 519,2.

Paso 2: Dihidrocloruro de (2R,5S)-1-(bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina

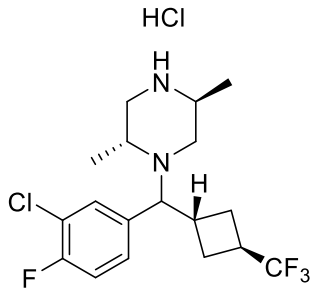
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en THF (15 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 15,4 mL, 61,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico (100 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para para dar el compuesto del título (1,24 g, 43 % de rendimiento en dos pasos) como un sólido verde. LC-MS calculado para $C_{19}H_{21}F_6N_4$ $(M+H)^+$: m/z = 419,2; se encontró 419,3.

Intermedio 89. (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

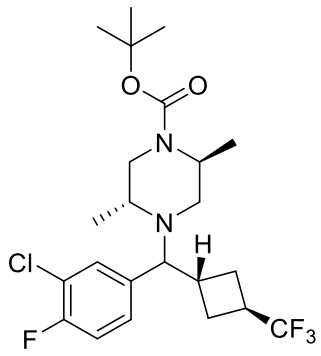


Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito para el Intermedio 73, con ácido (*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxílico (Pharmablock PBLL1673) reemplazando el ácido 5-(trifluorometil)picolínico. LC-MS calculado para $C_{13}H_{20}F_3N_2O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 309,1; se encontró 309,1.

Intermedio 90. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)((trans)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



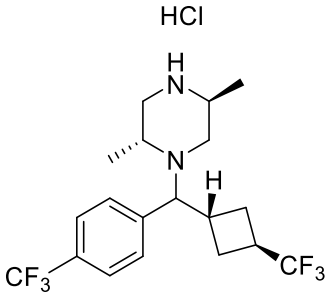
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 89, 182 mg, 0,500 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (19,5 mg, 0,025 mmol, Strem 77-0300) en CH_2Cl_2 (5 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (177 µL, 1,00 mmol, Aldrich 235733) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) adicional (19,5 mg, 0,025 mmol) y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (88 µl, 0,5 mmol) y se continuó agitando a ta durante 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio (1,25 ml, 0,625 mmol, 0,5 M en THF, Aldrich 563676) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{23}H_{32}ClF_4N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; se encontró 479,2.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)((trans)-3-

(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

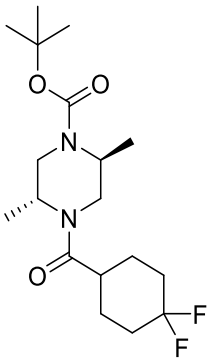
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en THF (1,25 mL) y HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,25 mL, 5,00 mmol) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{18}H_{24}ClF_4N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 379,2; se encontró 379,2.

Intermedio 91: Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-(((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 43, con (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 89) reemplazando (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{19}H_{25}F_6N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 395,2; se encontró 395,3.

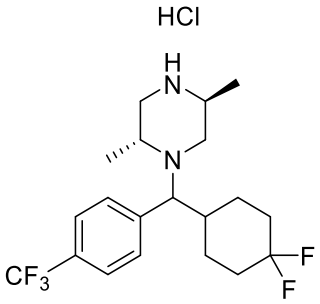
Intermedio 92. (2*S*,5*R*)-4-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito para el Intermedio 73, con ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (Combi-Blocks, OS-

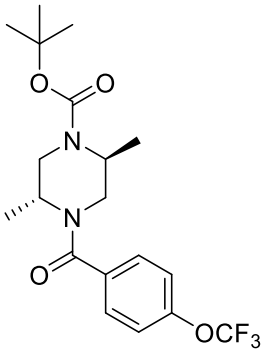
1238) reemplazando el ácido 5-(trifluorometil)picolínico. LC-MS calculado para $C_{14}H_{23}F_2N_2O_3$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 305,2; se encontró 305,2.

Intermedio 93. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4,4-difluorociclohexil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 43, con (2*S*,5*R*)-4-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 92) reemplazando (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{20}H_{28}F_5N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 391,2; se encontró 391,2.

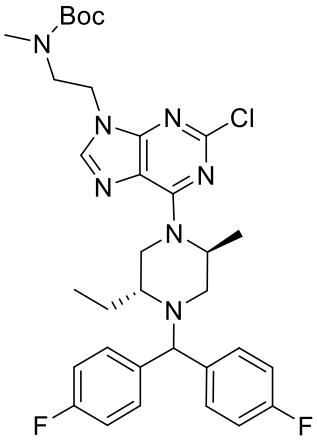
Intermedio 94: (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometoxi)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,500 g, 2,33 mmol, Combi-Blocks OR-8588) en THF (11,7 ml) se añadió 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,460 mL, 2,92 mmol, Aldrich 249475) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (1,22 mL, 7,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y las capas se separaron. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El

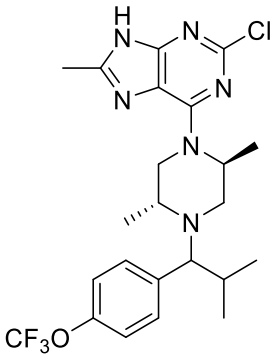
residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado con un rendimiento cuantitativo (0,952 g) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{15}H_{18}F_3N_2O_4$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 347,1; se encontró 347,1.

Intermedio 95. (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 35, con 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina (Intermedio 37) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4- (bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina. LC-MS calculado para $C_{33}H_{41}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 640,3; se encontró 640,3.

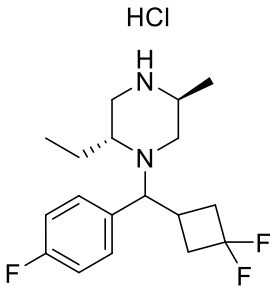
Intermedio 96. 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 57, con (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-

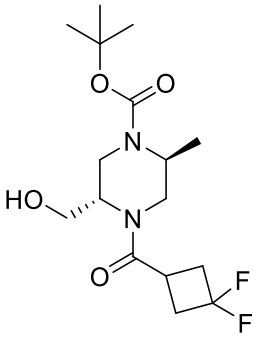
(trifluorometoxi)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 94) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{23}H_{29}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; se encontró 497,3.

Intermedio 97. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina



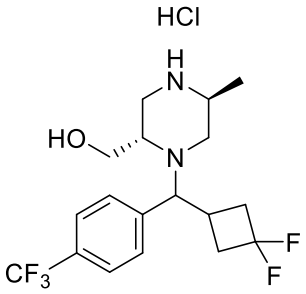
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Intermedio 55, con bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (solución 1,0 M en THF, Aldrich 328820) reemplazando el cloruro de (4-clorofenil)magnesio cloruro de litio. LC-MS calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 327,2; se encontró 327,2.

Intermedio 98. (2*S*,5*S*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



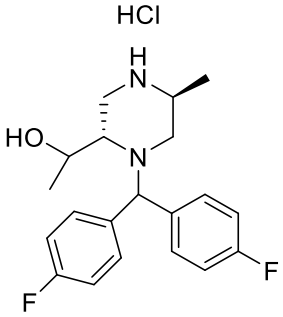
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 42, con (2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (PharmaBlock PBHA542) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{12}H_{19}F_2N_2O_4$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 293,1; se encontró 293,1.

Intermedio 99. Clorhidrato de ((2*S*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol

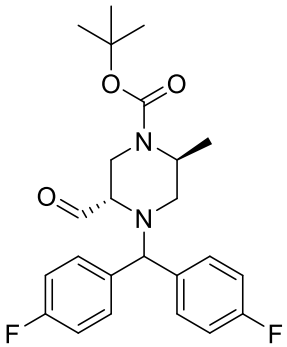


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 43, con (2*S*,5*S*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 98) reemplazando (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 42). LC-MS calculado para $C_{18}H_{24}F_5N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 379,2; se encontró 379,3.

Intermedio 100. Clorhidrato de 1-((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)etano-1-ol



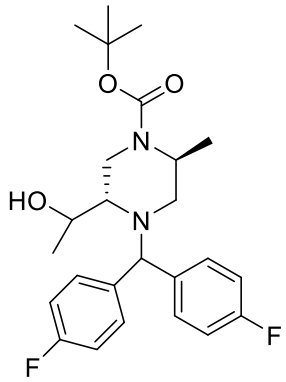
Paso 1: (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-formil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 13, 200 mg, 0,462 mmol) y bicarbonato de sodio (117 mg, 1,39 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (294 mg , 0,694 mmol,

Oakwood 011794) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado 1:1 y $Na_2S_2O_3$. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; se encontró 431,3.

Paso 2: (2S,5S)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(1-hidroxietil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



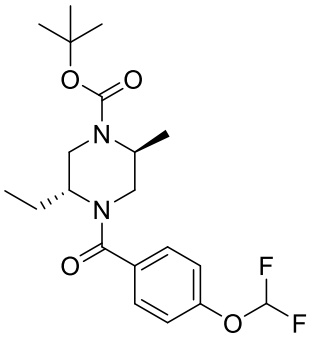
Una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-formil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en THF (5 ml) se enfrió a -78 ºC antes de añadir gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,33 ml, 0,46 mmol, 1,4 M en THF/tolueno (1:3), Aldrich 282235) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{25}H_{33}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; se encontró 447,3.

Paso 3: Clorhidrato de 1-((2S,5S)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)etano-1-ol

Una mezcla de (2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(1-hidroxietil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 2) en THF (5 ml) se trató con

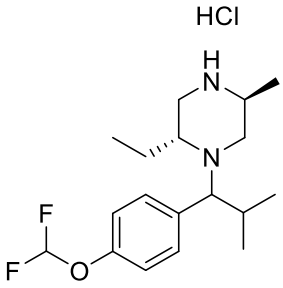
HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2 mL, 8 mmol, Oakwood 094030) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (50,0 mg, 31 % de rendimiento en 3 pasos) como una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{25}F_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 347,2; se encontró 347,2.

Intermedio 101. (2*S*,5*R*)-4-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

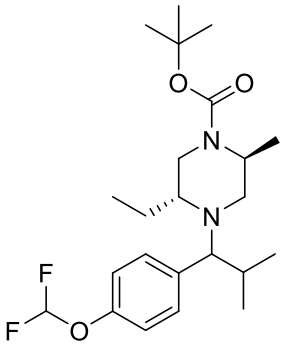


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 25, 500 mg, 2,2 mmol) y ácido 4-(difluorometoxi)benzoico (453 mg, 2,4 mmol) en DMF (10 mL) con *N,N*-diisopropiletilamina (1,15 mL, 6,6 mmol) y HATU (1,67 g, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{16}H_{21}F_2N_2O_4$ $(M–C_4H_8+H)^+$: m/z = 343,2; se encontró 343,2.

Intermedio 102. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-etil-5-metilpiperazina



Paso 1: (2S,5R)-4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

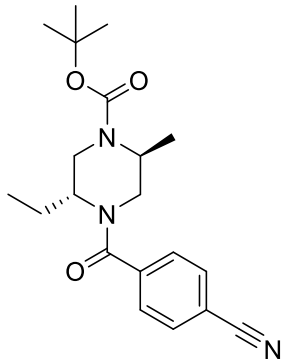


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 101, 100 mg, 0,25 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (2,0 mg, 0,0025 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,088 mL, 0,50 mmol) y se agitó a ta durante 15 mín. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (0,384 ml, 1,3 M en THF, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LCMS calculado para $C_{23}H_{37}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 427,3; se encontró 427,3.

Paso 2: Clorhidrato de (2R,5S)-1-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-etil-5-metilpiperazina

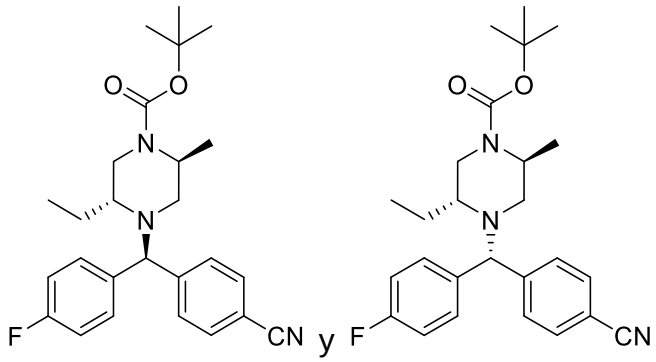
A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(1-4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Paso 1) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (0,25 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{18}H_{29}F_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 327,2; se encontró 327,3.

Intermedio 103. (2*S*,5*R*)-4-(4-cianobenzoil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 25, 0,800 g, 3,5 mmol) y ácido 4-cianobenzoico (567 mg, 3,9 mmol) en DMF (15 mL) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1,84 mL, 10,5 mmol) y HATU (2,6 g, 7,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_3$ $(M-C_4H_8+H)^+$: m/z = 302,2; se encontró 302,2.

Intermedios 104 y 105. (2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

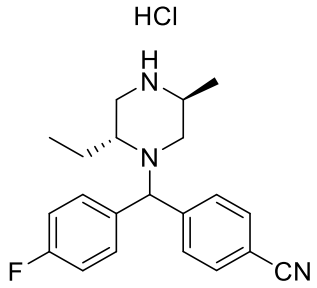


Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(4-cianobenzoil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 103, 350 mg, 0,98 mmol) y clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio(I) (7,6 mg, 0,0098 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,35 ml, 2,0 mmol) y se agitó a ta durante 15 min. Se observó un desprendimiento de gas inmediato y el color amarillo del catalizador se decoloró en el transcurso de 15 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante 5 min antes de añadir gota a gota bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (1,0 M en THF, 1,18 ml, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de calentar a ta, se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto que contenía una mezcla de diastereómeros se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar cada producto deseado como un solo diastereómero.

Intermedio 104: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,82 min, LCMS calculado para $C_{26}H_{33}FN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 438,3; se encontró 438,3.

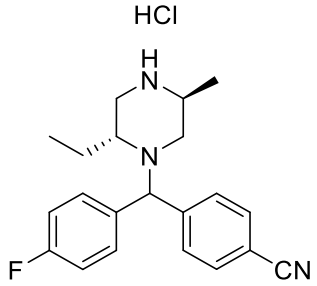
Intermedio 105: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,84 min, LCMS calculado para $C_{26}H_{33}FN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 438,3; se encontró 438,3.

Intermedio 106. Clorhidrato de 4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo



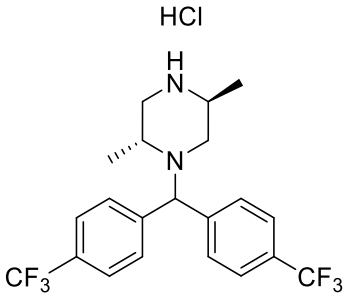
A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 104, 428 mg, 0,98 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (0,25 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo bruto se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{21}H_{25}FN_3$ $(M+H)^+$: m/z = 338,2; se encontró 338,2.

Intermedio 107. Clorhidrato de 4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo



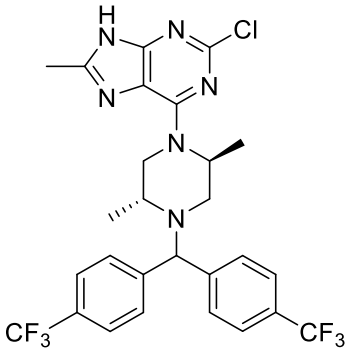
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 106, con (2*S*,5*R*)-4-((4-cianofenil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 105) reemplazando el Intermedio 104. LC-MS calculado para $C_{21}H_{25}FN_3$ $(M+H)^+$: m/z = 338,2; se encontró 338,2.

Intermedio 108. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



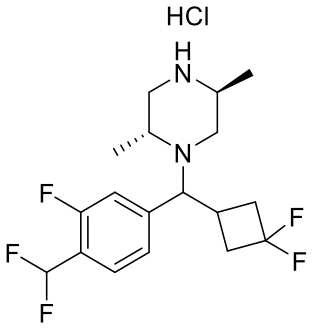
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 74, con (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 56) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 2. LCMS calculado para $C_{21}H_{23}F_6N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 417,2; se encontró 417,2.

Intermedio 109. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina



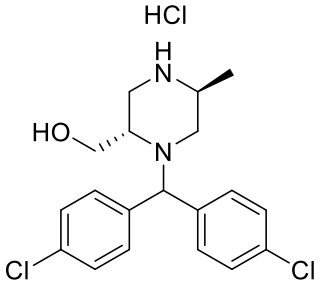
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 23, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 108) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LCMS calculado para $C_{26}H_{24}ClF_6N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 569,2; se encontró 569,2.

Intermedio 110. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



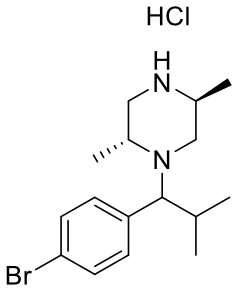
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 63, con con (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 42) reemplazando (2*S*,5*R*)-4-isobutirilo-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 62) en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{18}H_{24}F_5N_2$ $(M+H)^+$: m/z = 363,2; se encontró 363,2.

Intermedio 111: Clorhidrato de ((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol



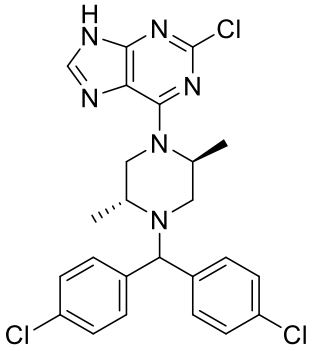
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 38, con (2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (PharmaBlock PBHA542) reemplazando (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 25) en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 365,1; se encontró 365,2.

Intermedio 112. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina



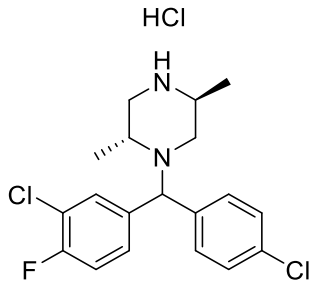
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 57, Pasos 1-2 con (2*S*,5*R*)-4-(4-bromofenil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 85) reemplazando (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{16}H_{26}BrN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 325,1; se encontró 325,2.

Intermedio 113. 6-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina



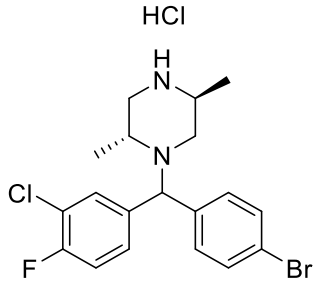
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 21, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-(clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 83) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para $C_{24}H_{24}Cl_3N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 501,1; se encontró 501,2.

Intermedio 114: Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina



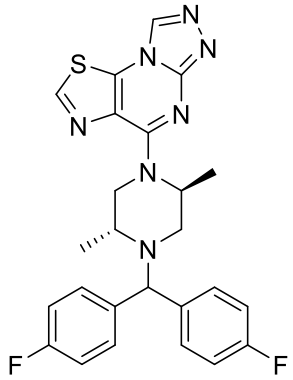
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 44, con (2*S*,5*R*)-4-(4-clorobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 66) reemplazando (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{19}H_{22}Cl_2FN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 367,1; se encontró 367,2.

Intermedio 115. Clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina

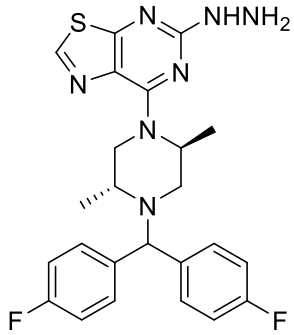


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Intermedio 44, con (2*S*,5*R*)-4-(4-bromobenzoil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 85) reemplazando (2*S*,5*R*)-4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS calculado para $C_{19}H_{22}BrClFN_2$ $(M+H)^+$: m/z = 411,1; se encontró 411,1.

Ejemplo 1. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Paso 1. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-d]pirimidina



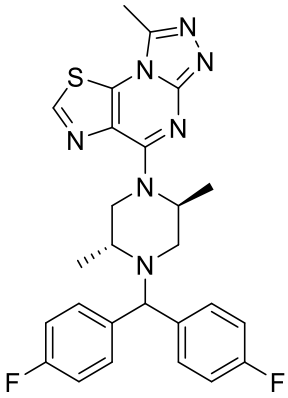
A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Intermedio 2, 48,6 mg, 0,100 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (17,1 mg, 0,020 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (65,2 mg, 0,200 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (0,50 ml, 0,50 mmol, Aldrich 433632) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_2N_7S$ $(M+H)^+$: m/z = 482,2; se encontró 482,2.

Paso 2. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

Una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Paso 1), ortoformiato de trimetilo (111 µl, 1,0 mmol) y AcOH (6 mg, 0,1 mmol) se agitó a 100 °C durante 30 min.

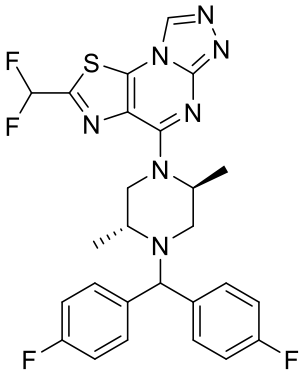
Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}F_2N_7S$ $(M+H)^+$: m/z = 492,2; se encontró 492,1.

Ejemplo 2. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metiltiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con ortoacetato de trietilo reemplazando ortoformiato de trimetilo en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{26}H_{26}F_2N_7S$ (M+H)+: m/z = 506,2; se encontró 506,1.

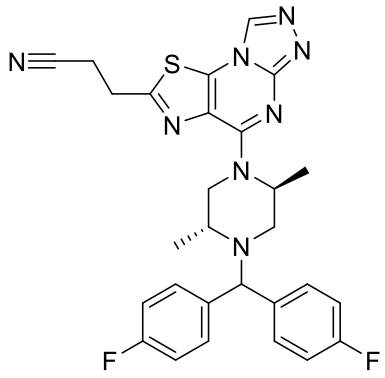
Ejemplo 3. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(difluorometil)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



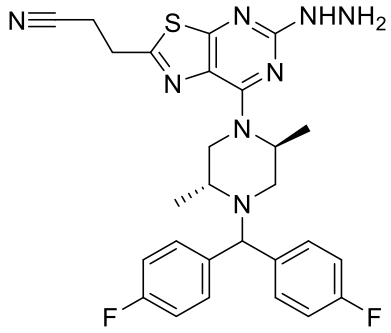
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(difluorometil)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Intermedio 4) reemplazando 7-

((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{26}H_{24}F_4N_7S$ (M+H)+: m/z = 542,2; se encontró 542,1.

Ejemplo 4. 3-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-2-il)propanonitrilo



Paso 1. 3-(7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)propanonitrilo

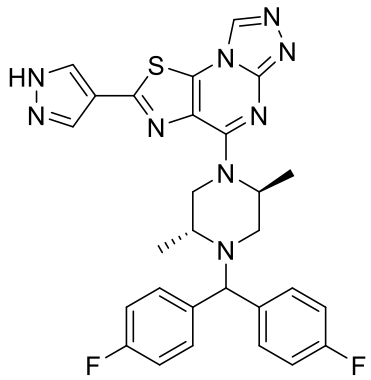


A una mezcla de 3-(7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-il)propanonitrilo (Intermedio 5, 87,9 mg, 0,163 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (28 mg, 0,033 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (0,82 ml, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{27}H_{29}F_2N_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 535,2; se encontró 535,2.

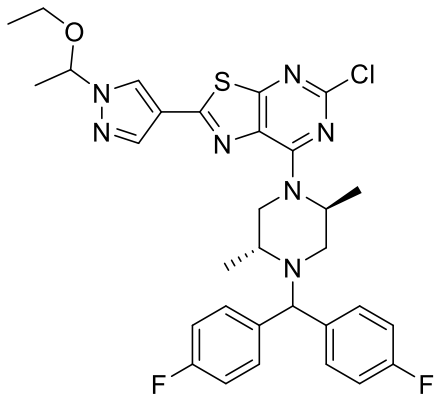
Paso 2. 3-(4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-2-il)propanonitrilo

Una mezcla de 3-(7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-il)propanonitrilo (Paso 1), ortoformiato de trimetilo (0,18 ml, 1,6 mmol) y AcOH (10 mg, 0,17 mmol) se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{27}F_2N_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 545,2; se encontró 545,2.

Ejemplo 5. 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1*H*-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



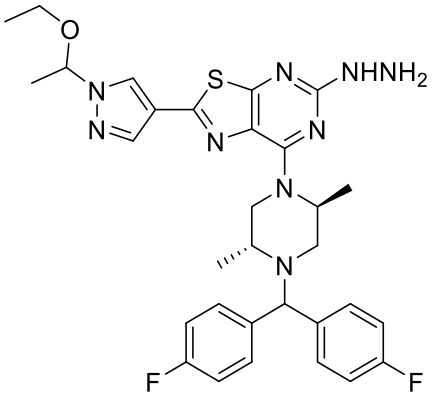
Paso 1. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol -4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina



Una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-yodotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Intermedio 3, 40,0 mg, 0,065 mmol),

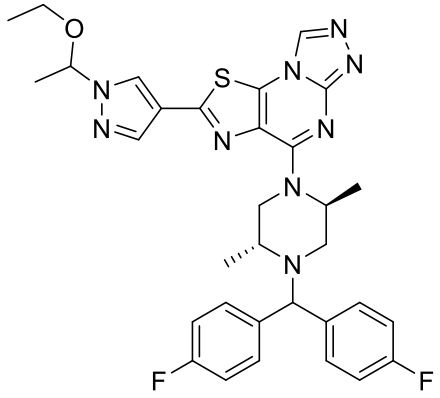
1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (17,4 mg, 0,065 mmol, AstaTech 26684), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro de diclorometano (5,3 mg, 6,5 µmol, Combi-Blocks ST-8328), K_3PO_4 (27,7 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (5:1, 0,33 ml) se purgó con N_2 y se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso sat. y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{31}H_{33}ClF_2N_7OS$ $(M+H)^+$: m/z = 624,2; se encontró 624,2.

Paso 2. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-d]pirimidina



A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-2-(1-(1-etoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Paso 1), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (11,2 mg, 0,013 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (42,6 mg, 0,13 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (327 µL, 0,327 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}F_2N_9OS$ (M+H)+: m/z = 620,3; se encontró 620,4.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

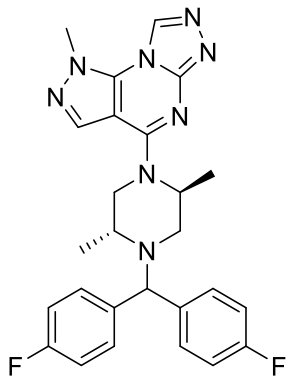


Una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1-(1-etoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-5-hidraziniltiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Paso 2), ortoformiato de trimetilo (72 µL, 0,65 mmol) y AcOH (4 mg, 0,07 mmol) se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró con una almohadilla de $MgSO_4$. El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada por $C_{32}H_{34}F_2N_9OS$ (M+H)+: m/z = 630,3; se encontró 630,3.

Paso 4. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

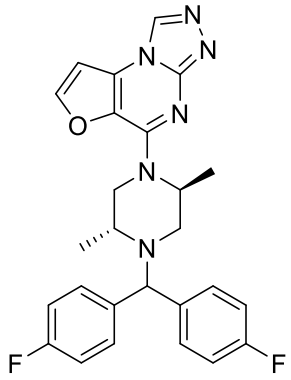
A una mezcla de 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-(1-(1-etoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina (Paso 3) en MeOH (0,33 mL) se añadió una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (163 µL, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{26}F_2N_9S$ $(M+H)^+$: m/z = 558,2; se encontró 558,1.

Ejemplo 6. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazol[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (Intermedio 6) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculada por $C_{26}H_{27}F_2N_8$ (M+H)+: m/z = 489,2; se encontró 489,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 70 °C) δ 9,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 4H), 7,21 – 7,09 (m, 4H), 4,96 (br s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 – 4,36 (br m, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,91 – 3,74 (br m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

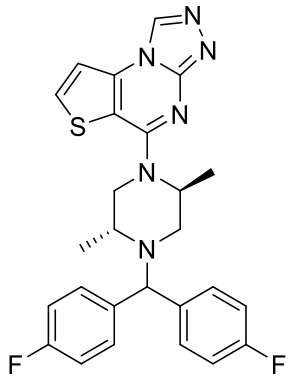
Ejemplo 7. 5-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)furo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-clorofuro[3,2-*d*]pirimidina (Intermedio 7) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{26}H_{25}F_2N_6O$ (M+H)+: m/z = 475,2; se encontró 475,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 70 °C) δ 9,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,3 Hz,

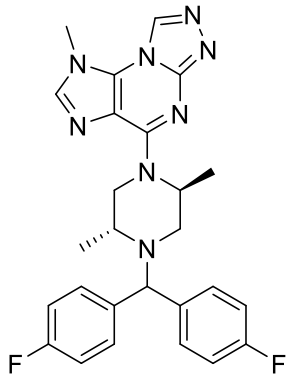
1H), 7,66 – 7,53 (m, 5H), 7,21 – 7,09 (m, 4H), 5,13 – 5,04 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 8. 5-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidina (Intermedio 8) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{26}H_{25}F_2N_6S$ (M+H)+: m/z = 491,2; se encontró 491,2.

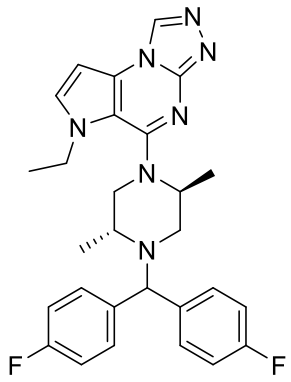
Ejemplo 9. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9-metil-9*H*-purina (Intermedio 9) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el

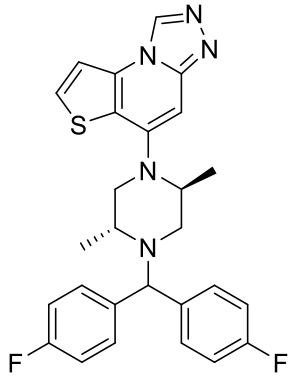
Paso 1. LC-MS calculada por $C_{26}H_{27}F_2N_8$ (M+H)+: m/z = 489,2; se encontró 489,1.

Ejemplo 10. 5-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-etil-6*H*-pirrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-etil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina (Intermedio 10) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculada por $C_{28}H_{30}F_2N_7$ (M+H)+: m/z = 502,3; se encontró 502,1.

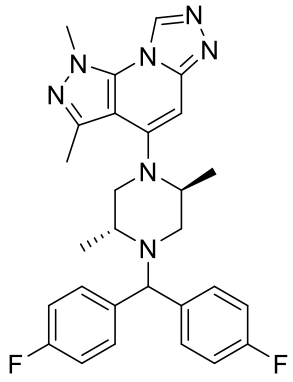
Ejemplo 11. 5-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotieno[3,2-*b*]pirimidina (Intermedio 11) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}F_2N_5S$ (M+H)+: m/z = 490,2; se encontró

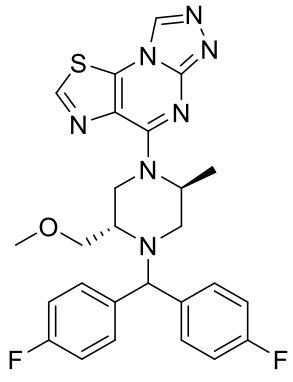
490,1.

Ejemplo 12. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

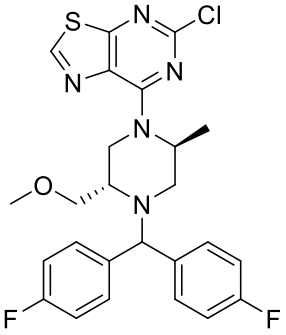


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con 4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (Intermedio 12) reemplazando 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina en el Paso 1. LC-MS calculada por $C_{28}H_{30}F_2N_7$ (M+H)+: m/z = 502,3; se encontró 502,3.

Ejemplo 13. 4-((2*S*,5*S*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina

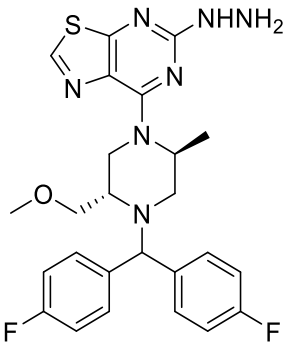


Paso 1. 7-((2S,5S)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidina



A una mezcla de 5,7-diclorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (51 mg, 0,25 mmol, PharmaBlock PB03220) y clorhidrato de (2*S*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-(metoximetil)-5-metilpiperazina (Intermedio 14, 95 mg, 0,25 mmol) en 1-butanol (1,2 ml) *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,13 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para $C_{25}H_{25}ClF_2N_5OS$ $(M+H)^+$: m/z = 516,1; se encontró 516,0.

Paso 2. 7-((2S,5S)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-d]pirimidina



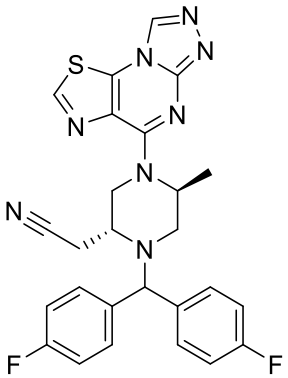
Una mezcla de 7-((2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Paso 1), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino -1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (42,3 mg, 0,050 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (161 mg, 0,5 mmol) en una solución 1 molar de hidrazina en THF (1,2 mL, 1,2 mmol, Aldrich 433632) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{25}H_{28}F_2N_7OS$ $(M+H)^+$: m/z = 512,2;

se encontró 512,3.

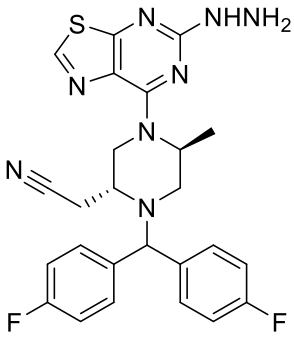
Paso 3. 4-((2S,5S)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

Una mezcla de 7-((2*S*,5*S*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-(metoximetil)-2-metilpiperazin-1-il)-5-hidrazineiltiazolo[5,4-*d*]pirimidina (Paso 2), ortoformiato de trimetilo (0,28 ml, 2,5 mmol) y AcOH (15 mg, 0,25 mmol) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{26}F_2N_7OS$ $(M+H)^+$: m/z = 522,2; se encontró 522,2.

Ejemplo 14. 2-((2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



Paso 1. 2-((2R,5S)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-hidrazineiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo



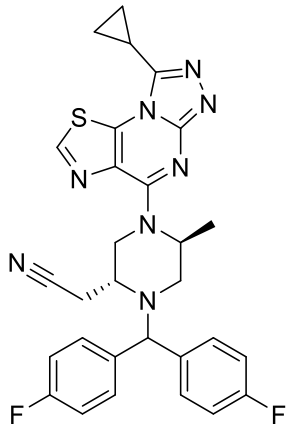
Una mezcla de 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina-7-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo (Intermedio 16, 42,5 mg,

0,083 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (14,2 mg, 0,017 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (54,2 mg, 0,17 mmol) en una solución 1 molar de hidrazina en THF (416 µL, 0,42 mmol, Aldrich 433632) se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{25}H_{25}F_2N_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; se encontró 507,2.

Paso 2. 2-((2R,5S)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(tiazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

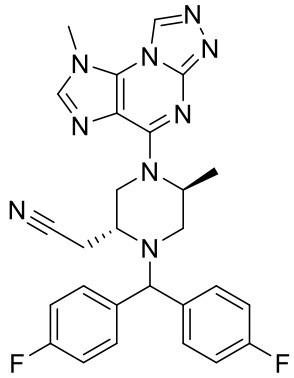
Una mezcla de 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-hidrazineiltiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo (Paso 1), ortoformiato de trimetilo (92 µl, 0,83 mmol) y AcOH (5 mg, 0,08 mmol) se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a velocidad de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{23}F_2N_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 517,2; se encontró 517,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 9,42 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,24 – 7,12 (m, 4H), 5,73 – 5,39 (br m, 2H) , 4,93 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 13,9, 3,5 Hz, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 2,82 – 2,75 (m, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 15. 2-((2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(8-ciclopropiltiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina-4-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo



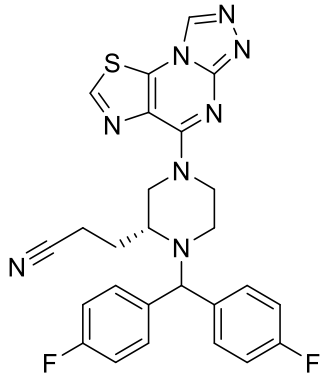
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 14, con (trimetoximetil)ciclopropano (AstaTech C77493) reemplazando el ortoformiato de trimetilo en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{29}H_{27}F_2N_8S$ (M+H)+: m/z = 557,2; se encontró 557,1.

Ejemplo 16. 2-((2*R*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



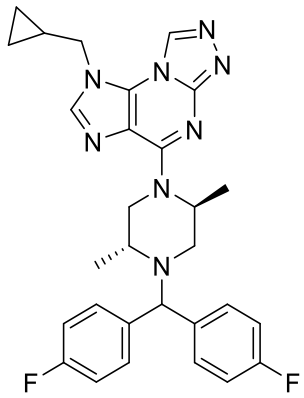
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 14, con 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(2-cloro-9-metil-9*H*-purin-6-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo (Intermedio 17) reemplazando 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 514,2; se encontró 514,1.

Ejemplo 17. (*R*)-3-(1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-4-(tiazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)propanonitrilo

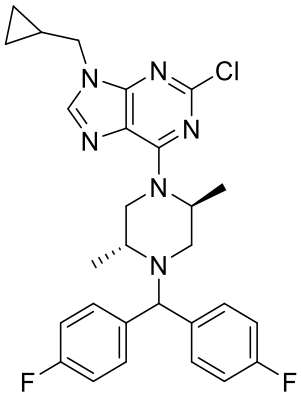


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 14, con (*R*)-3-(1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il) piperazin-2-il) propanonitrilo (Intermedio 20) reemplazando 2-((2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-(5-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-5-metilpiperazin-2-il)acetonitrilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{26}H_{23}F_2N_8S$ (M+H)+: m/z = 517,2; se encontró 517,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 70 °C) δ 9,45 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 4H), 7,19 – 7,10 (m, 4H), 5,40 – 4,95 (br m, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,79 (dd, J = 14,1, 3,1 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,98 (ddt, J = 8,5, 5,7, 2,8 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 14,6, 11,7 , 3,3 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 13,5, 3,2 Hz, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,38 (dt, J = 17,1, 7,7 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,78 (dtd, J = 14,0, 8,3, 5,8 Hz, 1H).

Ejemplo 18. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

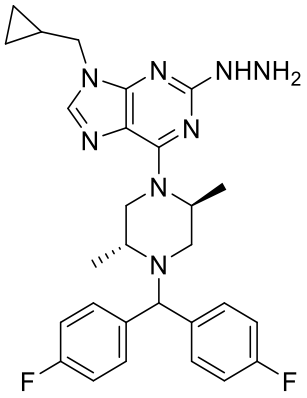


Paso 1. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-9H-purina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina (Intermedio 21, 1,31 g, 2,79 mmol) en CH_3CN (27,9 mL) se añadió carbonato de cesio (2,73 g, 8,38 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (0,543 mL, 5,59 mmol, Matrix 006642) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Al residuo bruto se añadió CH_2Cl_2 (50 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se suspendió durante 30 min. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó para dar el producto deseado (1,20 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{28}H_{30}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; se encontró 523,2.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-2-hidrazineil-9H-purina



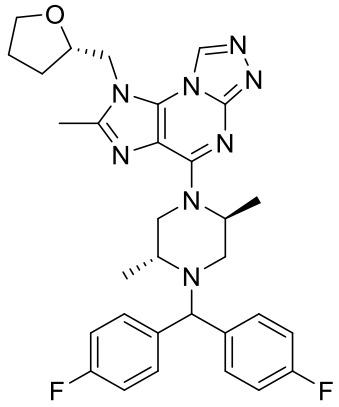
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-9*H*-purina (1,10 g, 2,10 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (90 mg, 0,11 mmol, Strem 46-0325) y carbonato de cesio (1,37 g, 4,21 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (5,26 mL, 5,26 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno y se

agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{33}F_2N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 519,3; se encontró 519,3.

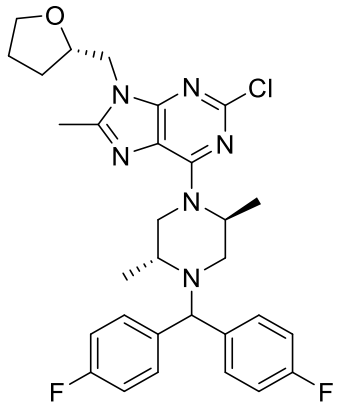
Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-2-hidrazineil-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (3,5 ml, 21 mmol) y AcOH (0,12 ml, 2,1 mmol) se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el material se volvió a purifiar mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,1 %, a un caudal de 60 mL/min) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{29}H_{31}F_2N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 529,3; se encontró 529,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 4H), 7,14 (td, J = 8,8, 4,1 Hz, 4H), 6,24 – 5,96 (m, 0,4H), 5,92 – 5,68 (m, 0,6H), 5,20 – 4,96 (m, 0,6H) 4,71 – 4,53 (m, 1,4H), 4,42 – 4,30 (m, 2H), 3,80 – 3,62 (m, 0,6H), 3,53 – 3,37 (m , 0,4H), 3,18 – 3,01 (m, 1H), 2,81 – 2,64 (m, 1H), 2,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,33 (tt , J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,64 – 0,54 (m, 2H), 0,50 – 0,42 (m, 2H).

Ejemplo 19. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

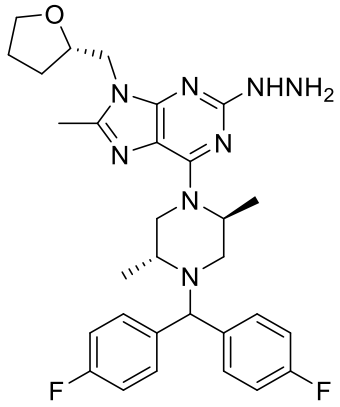


Paso 1. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 23, 300 mg, 0,621 mmol) y carbonato de cesio (1,01 g, 3,10 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,6 ml) se añadió metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo (Intermedio 22, 224 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con LiCl acuoso (5 % m/v) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (190,7 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido ceroso marrón anaranjado. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 567,2; se encontró 567,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



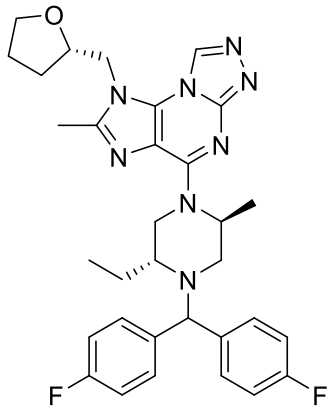
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-*9H*-purina (190,7 mg, 0,336 mmol) y metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (28,7 mg, 0,034 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (219 mg, 0,673 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (1,68 mL, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{30}H_{37}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 563,3; se encontró 563,4.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

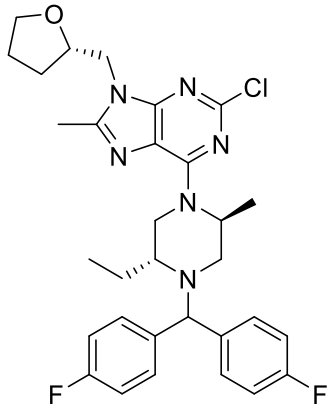
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (1,12 ml, 6,73 mmol) y AcOH (38,5 µl, 0,673 mmol) se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{31}H_{35}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 573,3; se encontró 573,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,48 (s, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 4H), 7,19 – 7,12 (m, 4H), 6,25 – 6,17 (m, 0,4H), 5,96 – 5,88 (m, 0,6H), 5,09 – 5,03 (m , 0,6H), 4,75 – 4,60 (m, 2,4H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 0,6H), 3,72 – 3,65 (m, 1H)), 3,65 – 3,59 (m, 0,4H),

3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,24 – 3,09 (m, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,54 – 1,49 (m, 1,2 H), 1,49 – 1,42 (m, 1,8 H), 0,93 – 0,87 (m, 3 H).

Ejemplo 20. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



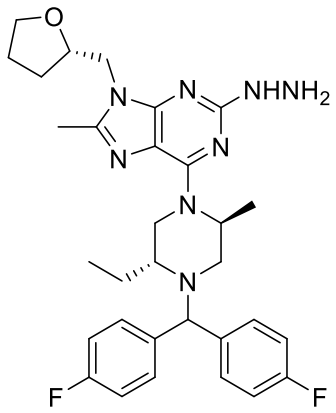
Paso 1. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((S)- tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 27, 256 mg, 0,515 mmol) y metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metil (Intermedio 22, 186 mg, 1,03 mmol) en CH_3CN (2,6 mL) se añadió carbonato de cesio (503 mg, 1,54 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida para obtener el producto deseado (279 mg, 93 % de rendimiento) como

un sólido ceroso amarillo claro. LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 581,3; se encontró 581,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)- tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



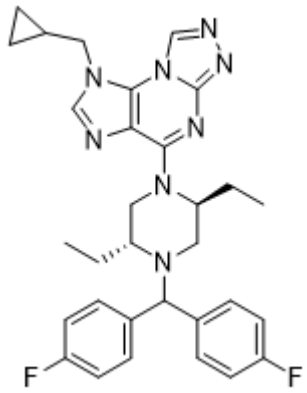
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (279 mg, 0,480 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (20,5 mg, 0,024 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (2,4 mL, 2,4 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{31}H_{39}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 577,3; se encontró 577,3.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

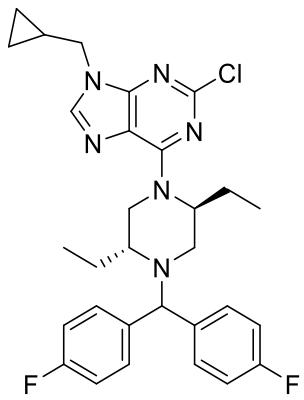
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (0,8 ml, 4,8 mmol) y AcOH (29 mg, 0,48 mmol) se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con

un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{32}H_{37}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 587,3; se encontró 587,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de rotámeros) δ 9,49 (s, 0,6H), 9,48 (s, 0,4H), 7,64 – 7,53 (m, 4H), 7,22 – 7,11 (m, 4H), 6,21 – 6,13 (m, 0,4H), 6,13 – 6,07 (m, 0,6H), 5,07 – 4,99 (m, 0,6H), 4,88 – 4,82 (m, 0,4H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 0,4H), 4,70 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 0,6H), 4,58 – 4,54 (m, 0,6H), 4,54 – 4,50 (m, 0,4H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 0,6H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1,4H), 2,81 – 2,61 (m, 2H), 2,58 (s, 1,2H), 2,56 (s, 1,8H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,60 – 1,49 (m, 2,2H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 1,8H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,69 – 0,60 (m, 3H).

Ejemplo 21. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

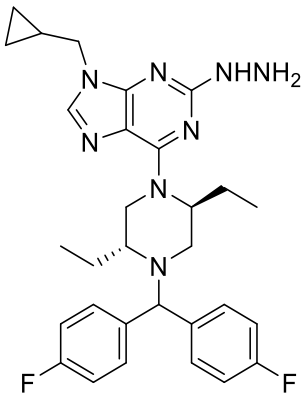


Paso 1. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-9H-purina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina (Intermedio 30, 0,277 g, 0,557 mmol) en CH_3CN (2 mL) se añadió carbonato de cesio (0,544 g, 1,67 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (86 µL, 0,89 mmol, Matrix Scientific 006642) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h . Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}ClF_2N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 551,3; se encontró 551,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-2-hidrazineil-9H-purina



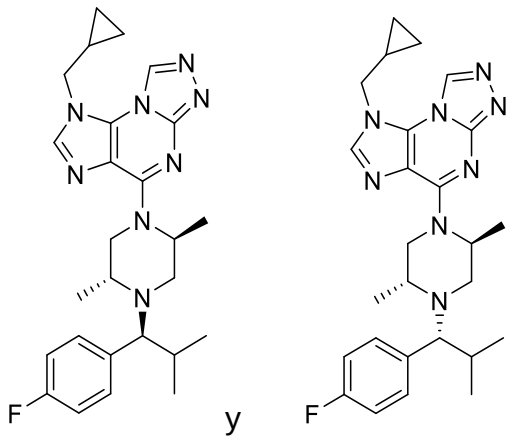
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-9*H*-purina (Paso 1), metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)paladio (II) (24 mg, 0,028 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (0,544 g, 1,671 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió una solución 1 molar de hidracina en THF (2,78 ml, 2,78 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{30}H_{37}F_2N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 547,3; se encontró 547,3.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-

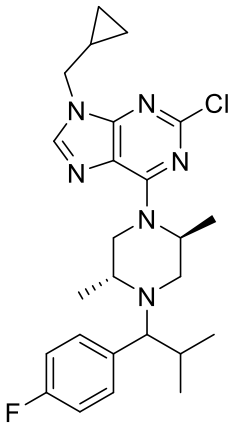
(ciclopropilmetil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-9-(ciclopropilmetil)-2-hidrazineil-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (2,3 ml, 14 mmol) y AcOH (0,032 ml, 0,56 mmol) se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el material se volvió a purifiar mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 mL/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{31}H_{35}F_2N_8$ $(M+H)^+$: m/z = 557,3; se encontró 557,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de rotámeros) δ 9,62 (s, 1H), 8,46 (s, 0,5H), 8,45 (s, 0,5H), 7,64 – 7,54 (m, 4H), 7,22 – 7,12 (m, 4H), 6,19 – 6,09 (m, 0,5H), 6,09 – 6,00 (m, 0,5H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 0,5H), 3,56 – 3,43 (m, 0,5H), 2,76 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 0,5H), 2,12-2,01 (m, 1,5H), 1,61 – 1,47 (m, 1H), 1,47 – 1,30 (m, 2H), 0,86 – 0,77 (m, 3H), 0,71 – 0,61 (m, 3,5H), 0,62 – 0,55 (m, 1,5H), 0,55 – 0,48 (m, 2H).

Ejemplos 22 y 23. 1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

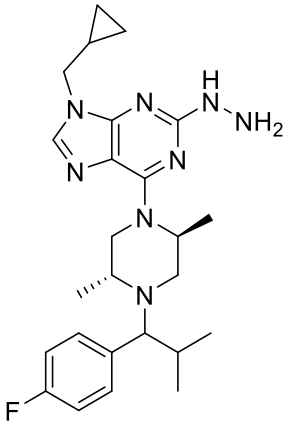


Paso 1: 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9*H*-purina (Intermedio 32, 1,00 g, 2,40 mmol) y carbonato de cesio (3,91 g, 12,0 mmol) en MeCN (6,00 mL) se añadió (bromometil)ciclopropano (0,349 mL, 3,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (0,919 g, 81 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{25}H_{33}ClFN_6$ $(M+H)^+$: m/z = 471,2; se encontró 471,2.

Paso 2: 9-(ciclopropilmetil)-6-((2S,5R)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il) -9*H*-purina (Paso 1, 0,589 g,

1,25 mmol), [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenilo)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (26,7 mg, 0,031 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmol) en atmósfera de nitrógeno se añadió a 1 solución molar de hidracina en THF (6,25 ml, 6,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido (mezcla de diastereoisómeros) se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{25}H_{36}FN_8$ $(M+H)^+$: m/z = 467,3; se encontró 467,3.

Paso 3. 1-(ciclopropilmetil)-4-((2S,5R)-4-((S)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 1-(ciclopropilmetil)-4-((2S,5R)-4-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

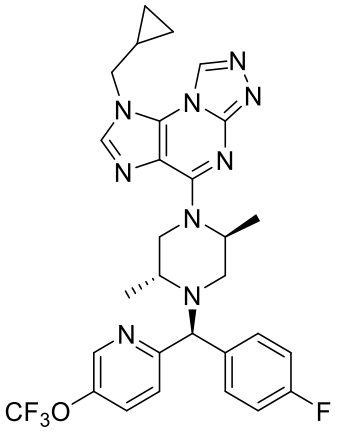
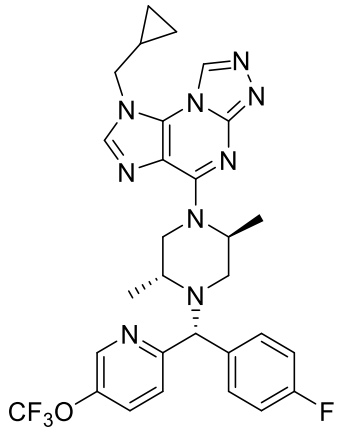
Una mezcla de 9-(ciclopropilmetil)-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (2,08 ml, 12,5 mmol) y ácido trifluoroacético (9,63 µl, 0,125 mmol) se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla diastereoisómera se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,15 %, a un caudal de 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron *al vacío* y el material obtenido se purificó por segunda vez mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 mL/min) para producir cada diastereoisómero como su sal TFA.

Ejemplo 22: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,13 min, LC-MS calculado para $C_{26}H_{34}FN_8$ $(M+H)^+$: m/z = 477,3; se encontró 477,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7) (mezcla de rotámeros) δ 10,17 – 10,12 (m, J = 5,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 0,4H), 8,81 (s, 0,6H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 6,35 – 6,23 (m, 0,4H), 6,16 – 6,02 (m, 0,6H), 5,29 – 5,10 (m, 0,6H), 4,92 – 4,74 (m, 2,4H), 3,99 – 3,81 (m, 0,6H), 3,74 – 3,47 (m, 1,4H), 3,37 – 3,19 (m, 1H), 3,16 – 3,11 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 1,88 – 1,68 (m, 2,2 H), 1,62 (d, J

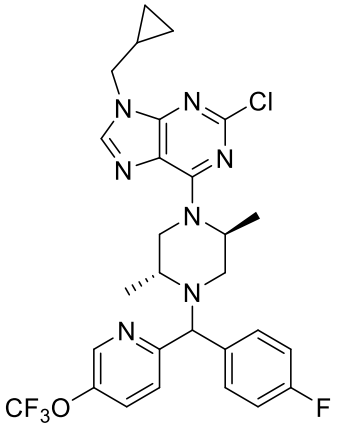
= 6,3 Hz, 1,8 H), 1,22 – 1,10 (m, 2,4 H), 1,09 – 0,72 (m, 10,6 H).

Ejemplo 23: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,20 min, LC-MS calculado para $C_{26}H_{34}FN_8$ $(M+H)^+$: m/z = 477,3; se encontró 477,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7) (mezcla de rotámeros) δ 10,00 (s, 1H), 8,79 – 8,70 (m, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 6,44 – 6,36 (m, 0,4H), 6,36 – 6,29 (m, 0,6H), 5,37 – 5,30 (m, 0,6H), 5,09 – 5,03 (m, 0,4H), 4,87 – 4,79 (m, 2H), 4,22 – 4,16 (m, 0,6H), 3,95 – 3,80 (m, 1,4 H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 3H), 1,24 – 1,20 (m, 3H), 1,04 – 0,93 (m, 6H), 0,93 – 0,87 (m, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 2H).

Ejemplos 24 y 25. 1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 1-(ciclopropilmetil)-4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

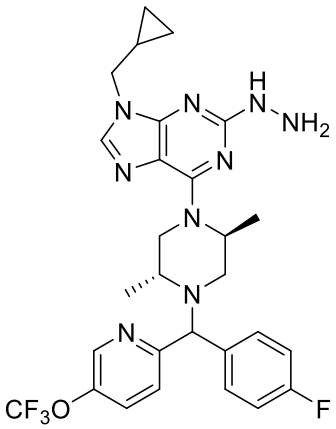

y


Paso 1. 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9H-purina



A una suspensión de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9*H*-purina (Intermedio 34, 0,500 g, 0,933 mmol) y carbonato de cesio (1,520 g, 4,66 mmol) en MeCN (4,66 ml) se añadió (bromometil)ciclopropano (0,136 ml, 1,399 mmol) y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (0,496 g, 90 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido naranja claro. LC-MS calculado para $C_{28}H_{29}ClF_4N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 590,2; se encontró 590,2.

Paso 2. 9-(ciclopropilmetil)-6-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-9-(ciclopropilmetil)-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-il)-9*H*-purina (Paso 1, 0,496 g, 0,840 mmol), metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (18,0 mg, 0,021 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (0,821 g, 2,52 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución 1 molar de hidracina en THF (4,20 ml, 4,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido (mezcla de diastereoisómeros) se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{32}F_4N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 586,3; se encontró 586,3.

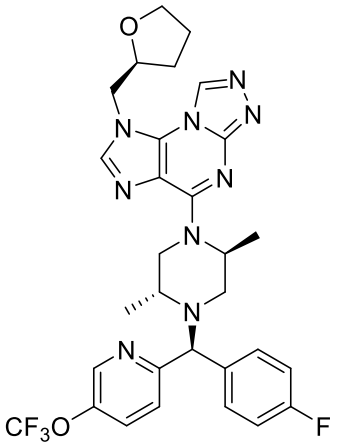
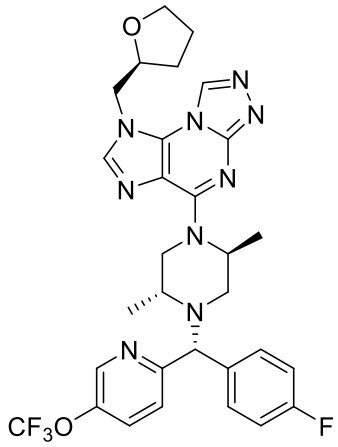
Paso 3: 1-(ciclopropilmetil)-4-((2S,5R)-4-((S)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 1-(ciclopropilmetil)-4-((2S,5R)-4-((R)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 9-(ciclopropilmetil)-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (1,40 ml, 8,40 mmol) y ácido trifluoroacético (6,47 µl, 0,084 mmol) se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla diastereoisómera se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,15 %, a un caudal de 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron *al vacío* y el material obtenido se purificó por segunda vez mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 mL/min) para producir cada diastereoisómero como su sal TFA.

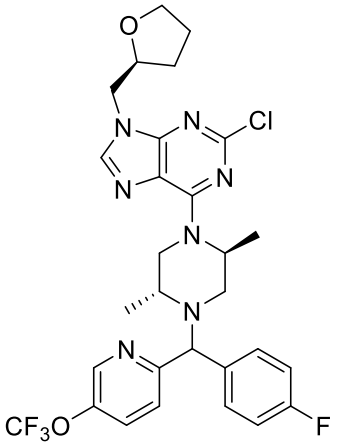
Ejemplo 24: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,41 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}F_4N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 596,3; se encontró 596,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 – 8,42 (m, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 2H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 6,25 – 6,18 (m, 0,4H), 5,97 – 5,92 (m, 0,6H), 5,16 – 5,08 (m, 0,6H), 4,84 (s, 1H), 4,70 – 4,65 (m, 0,4H), 4,46 – 4,35 (m, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 0,6H), 3,69 – 3,64 (m, 0,4H), 3,29 – 3,11 (m, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 1,8H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 3H), 0,68 – 0,60 (m, 2H), 0,52 – 0,48 (m, 2H).

Ejemplo 25: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,49 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}F_4N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 596,3; se encontró 596,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,62 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 7,92 – 7,89 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,25 – 6,15 (m, 0,4H), 5,97 – 5,90 (m, 0,6H), 5,15 – 5,05 (m, 0,6H), 4,88 (s, 1H), 4,71 – 4,61 (m, 0,4H), 4,47 – 4,35 (m, 2H), 3,93 – 3,87 (m, 0,6H), 3,69 – 3,60 (m, 0,4H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 3H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 0,99 – 0,94 (m, 3H), 0,69 – 0,60 (m, 2H), 0,54 – 0,47 (m, 2H).

Ejemplos 26 y 27. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(4-Fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina


y


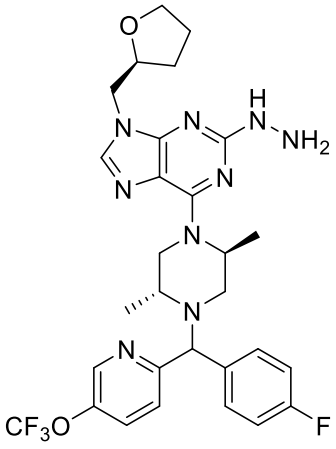
Paso 1: 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)purina (Intermedio 34, 0,364 g, 0,679 mmol) y metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo (Intermedio 22, 0,184 g, 1,019 mmol) en MeCN (1,70 ml) se añadió carbonato de cesio (1,106 g, 3,40 mmol) y la suspensión se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (0,380 g, 90 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido naranja claro. LC-MS calculado para

$C_{29}H_{31}ClF_4N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 620,2; se encontró 620,2.

Paso 2: 6-((2S,5R)-4-((4-Fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1, 0,380 g, 0,612 mmol), metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-trisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (13,1 mg, 0,015 mmol, Aldrich 745979), y carbonato de cesio (0,598 g, 1,84 mmol) en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución 1 molar de hidracina en THF (3,06 mL, 3,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Tras enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido (mezcla de diastereoisómeros) se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{29}H_{34}F_4N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 616,3; se encontró 616,3.

Paso 3: 4-((2S,5R)-4-((S)-(4-Fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 4-((2S,5R)-4-((R)-(4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

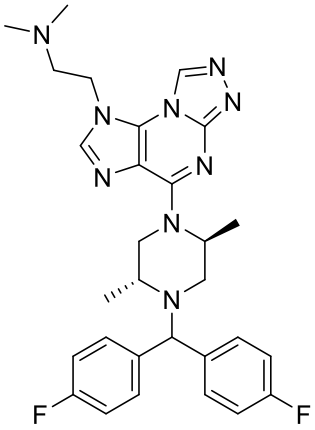
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((4-fluorofenil)(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil- 9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-

9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (1,02 mL, 6,12 mmol) y ácido trifluoroacético (4,71 µL, 0,061 mmol) se agitó a 85 ° C durante 16 h. La mezcla diastereoisómera se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,15 %, a un caudal de 60 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron *al vacío* y el material obtenido se purificó por segunda vez mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 mL/min) para producir cada diastereoisómero como su sal TFA.

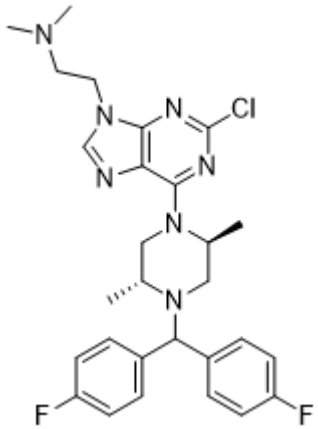
Ejemplo 26: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,38 min, LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_4N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 626,3; se encontró 626,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7) (mezcla de rotámeros) δ 9,72 (s, 1H), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H)), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 6,37 – 6,30 (m, 0,4H), 6,12 – 6,05 (m, 0,6H), 5,30 – 5,22 (m, 0,6H), 5,09 – 5,03 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1,4H), 4,38 – 4,32 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 0,6H), 3,82 – 3,74 (m, 1,4H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 3H), 1,04 – 1,00 (m, 3H).

Ejemplo 27: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,47 min LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_4N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 626,3; se encontró 626,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7) (mezcla de rotámeros) δ 9,72 – 9,68 (m, 1H), 8,68 – 8,64 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 – 8,04 (m, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H)), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,39 – 6,25 (m, 0,4H), 6,12 – 6,00 (m, 0,6H), 5,31 – 5,18 (m, 0,6H), 5,09 – 5,02 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,89 – 4,73 (m, 1,4H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 0,6H), 3,82 – 3,74 (m, 1,4H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,25 – 3,22 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 3H), 1,07 – 1,02 (m, 3H).

Ejemplo 28. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina

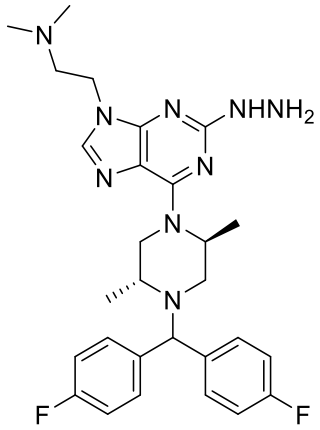


Paso 1. 2-(6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9H-purin-9-il)-N, N-dimetiletano-1-amina



Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina (Intermedio 21, 2,33 g, 4,97 mmol) en DMF (24,8 ml) se añadió carbonato de cesio (4,86 g, 14,9 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina (1,74 g, 7,47 mmol, AstaTech 010701) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, se agregó más carbonato de cesio (1,62 g, 4,97 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina (1,74 g, 7,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (1,45 g, 54 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo. LC-MS calculado para $C_{28}H_{33}ClF_2N_7$ $(M+H)^+$: m/z = 540,2; se encontró 540,2.

Paso 2. 2-(6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9H-purin-9-il)-N,N-dimetiletano-1-amina



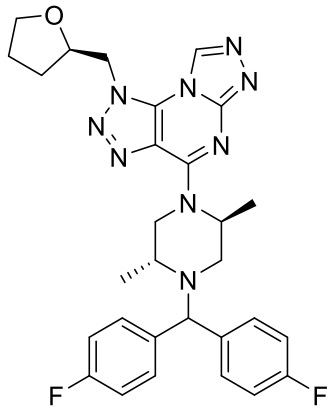
Una mezcla de 2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il) -*N,N*-dimetiletano-1-amina (1,45 g, 2,68 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propilo -1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (46 mg, 0,054 mmol, Strem 46-0325) y carbonato de cesio (1,75 g, 5,37 mmol) en una solución 1 molar de hidrazina en THF (6,71 ml, 6,71 mmol) se purgó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{36}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 536,3; se encontró 536,3.

Paso 3. 2-(4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-1-il)-N,N-dimetiletano-1-amina

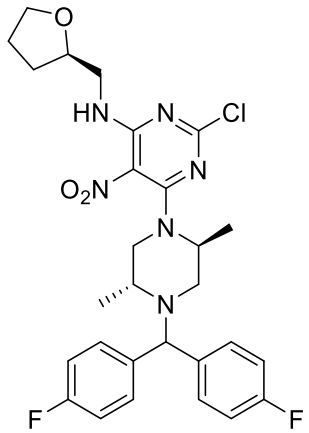
Una mezcla de 2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purin-9-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (4,5 ml, 27 mmol) y AcOH (154 µl, 2,68 mmol) se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se concentró *al vacío*. Al residuo se le añadió acetonitrilo y agua, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir el producto deseado como su sal TFA. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el material se volvió a purifiar mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18,

eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía NH_4OH al 0,1 %, a un caudal de 60 mL/min) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{29}H_{34}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 546,3; se encontró 546,3. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de rotámeros) δ 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 4H), 7,18 – 7,11 (m, 4H), 6,19 – 6,00 (m, 0,4H), 5,89 – 5,70 (m, 0,6H)), 5,16 – 4,97 (m, 0,6H), 4,65 (s, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 2,4H), 3,82 – 3,59 (m, 0,6H), 3,55 – 3,36 (m, 0,4H), 3,20 – 2,99 (m, 1H), 2,82 – 2,60 (m, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 29. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



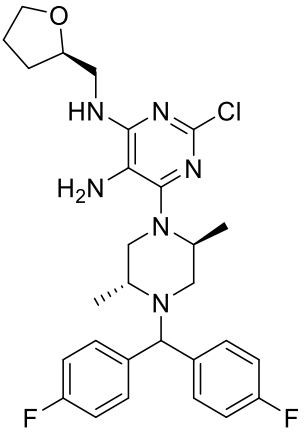
Paso 1: 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-nitro-N-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (2,00 g, 8,76 mmol, Combi-Blocks, ST-3909) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 1*,* 3,41 g, 9,66 mmol) en CH_3CN (100 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de añadir *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina

(6,12 ml, 35,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,886 g, 8,76 mmol, BLD Pharmatech, BD46980) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{32}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 573,2; se encontró 573,2.

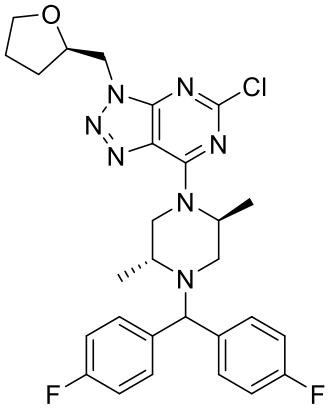
Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il) metil)pirimidina-4,5-diamina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-nitro-*N*-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4-amina (Paso 1) en NH_4Cl acuoso saturado (20 mL)/MeOH(20 mL)/THF(20 mL) se añadió hierro (1,95 g, 35,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 543,2; se encontró 543,2.

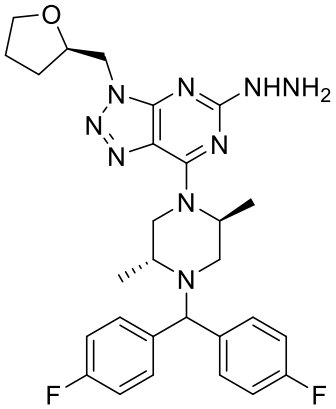
Paso 3. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-

(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Paso 2) y AcOH (2,0 mL, 35 mmol) en agua (20 mL) y THF (20 mL) se añadió nitrito de sodio (2,42 g, 35,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–10 % EtOAc/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (2,8 g, 58 % de rendimiento en 3 pasos) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{28}H_{31}ClF_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 554,2; se encontró 554,2.

Paso 4. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-

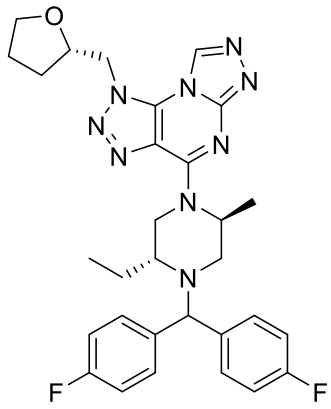
[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (2,8 g, 5,1 mmol), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,374 g, 0,438 mmol, Aldrich 745979) y carbonato de cesio (2,85 g, 8,76 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió hidrazina (0,561 g, 17,5 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5 % de MeOH/CH_2Cl_2) para producir el producto deseado (2,5 g, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 550,3; se encontró 550,7.

Paso 5. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

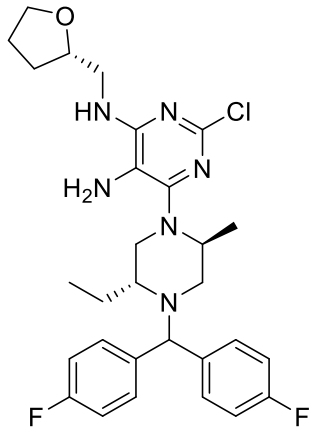
A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (2,5 g, 4,5 mmol) y AcOH (2,0 mL, 35 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (6,49 g, 43,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo bruto se le añadió CH_3CN (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0-70 % de EtOAc/CH_2Cl_2 seguido de 5 % de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (1,8 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se recristalizó de CH_2Cl_2/MTBE/hexanos (20 mL/20 mL/20 mL) y el precipitado sólido se filtró, se lavó con MTBE/hexanos (1:3) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (1,1 g). LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 560,3; se encontró 560,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,32 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 4H), 7,19 – 7,13 (m, 4H), 5,86 (m, 0,5H), 5,59 – 5,48 (m, 0,5H), 5,13 – 5,06 (m, 1,5 H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 0,5H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 0,5H), 3,59 – 3,46 (m, 2,5H), 3,23 – 3,11 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 0,5H), 2,77 – 2,68 (m, 0,5H), 2,48 – 2,43 (m, 1H),

2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 3H), 1,52 – 1,44 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 30. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



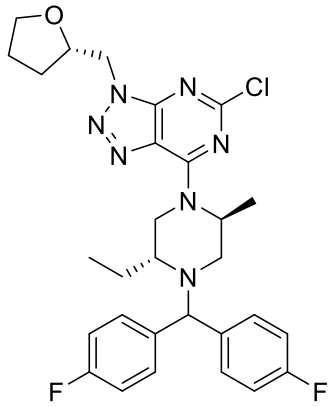
Paso 1: 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina



Una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (0,202 g, 0,884 mmol, Combi-Blocks, ST-3909) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 26, 0,357 g, 0,973 mmol) en MeCN (15 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (0,618 ml, 3,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,094 g, 0,929 mmol, BLD Pharmatech, BD48352) en MeCN (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 mín. A la mezcla se le añadió tetrahidroxidiboro (0,238 g, 2,65 mmol, BLD Pharmatech, BD288251) seguido de MeOH (5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una

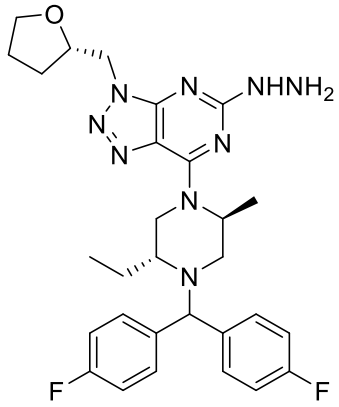
mezcla de 4,4'-dipiridilo (0,014 g, 0,088 mmol) en MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después de calentar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–2 % de MeOH en CH_2Cl_2) para producir el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2; se encontró 557,2.

Paso 2. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Paso 1) y AcOH (0,3 mL, 5 mmol) en agua (4 mL) y THF (4 mL) se añadió nitrito de sodio (0,183 g, 2,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0-10 % de EtOAc/CH_2Cl_2) para producir el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{29}H_{33}ClF_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 568,2; se encontró 568,2.

Paso 3. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



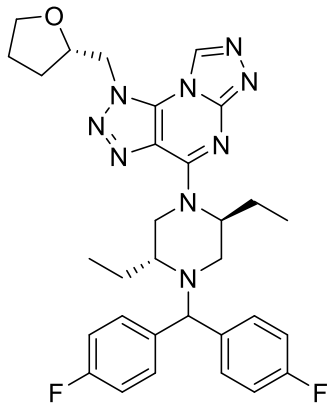
A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (Paso 2) en MeCN (10 ml) se añadió hidrato de hidracina (0,86 ml, 18 mmol, Aldrich 225819) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5 % MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (0,13 g, 26 % de rendimiento en 3 pasos) como un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 564,3; se encontró 564,4.

Paso 4. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

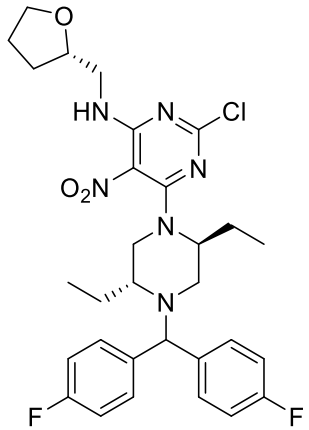
A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (0,13 g, 0,23 mmol) y AcOH (2 mL) se añadió ortoformiato de trietilo (1,31 g, 8,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo bruto se le añadió MeCN (2 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5 % de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (90 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. A una mezcla del producto en MeCN/H_2O 1:1 (20 ml) se añadió TFA (23 µl, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se liofilizó para proporcionar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 574,3; se encontró 574,4. ^{1}H NMR

(600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,55 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 4H), 5,92 – 5,83 (m, 0,4H), 5,82 – 5,73 (m, 0,6H), 5,23 – 5,14 (m , 1H), 5,13 – 5,04 (m, 0,6H), 5,01 – 4,93 (m, 1H), 4,92 – 4,85 (m, 0,4H), 4,82 (s, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 0,6H), 3,65 – 3,54 (m, 1,4H), 3,54 – 3,47 (m, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 2H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,82 – 1,62 (m, 3H), 1,62 – 1,47 (m, 4H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 1,2H), 0,59 (t, J = 7,4 Hz, 1,8 H).

Ejemplo 31. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



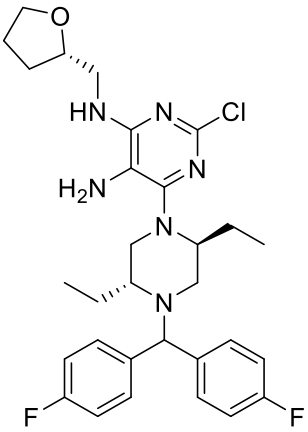
Paso 1: 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-nitro-N-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (0,100 g, 0,438 mmol, Combi-Blocks, ST-3909) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazina (Intermedio 29*,* 0,183 g, 0,48 mmol) en MeCN (10 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de añadir *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla

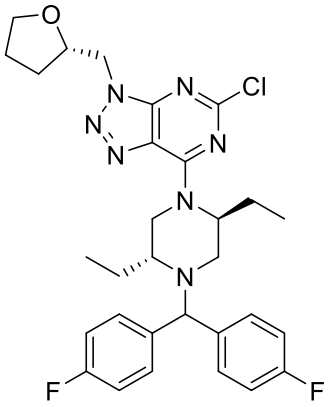
se le añadió (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,886 g, 8,76 mmol, BLD Pharmatech, BD48352) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{30}H_{36}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 601,2; se encontró 601,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-N⁴-(((S)-tetrahidrofuran-2-il) metil)pirimidina-4,5-diamina



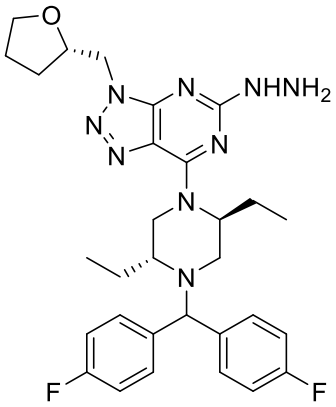
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-nitro-*N*-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4-amina (Paso 1) en NH_4Cl acuoso saturado (2 mL)/MeOH(2 mL)/THF(2 mL) se añadió hierro (98 mg, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{30}H_{38}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 571,3; se encontró 571,3.

Paso 3. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Paso 2) y AcOH (0,38 mL, 6,6 mmol) en agua (2 mL) y THF (2 mL) se añadió nitrito de sodio (0,121 g, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0-10 % de EtOAc/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (0,19 g, 75 % de rendimiento en 3 pasos). LC-MS calculado para $C_{30}H_{35}ClF_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 582,3; se encontró 582,3.

Paso 4. 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



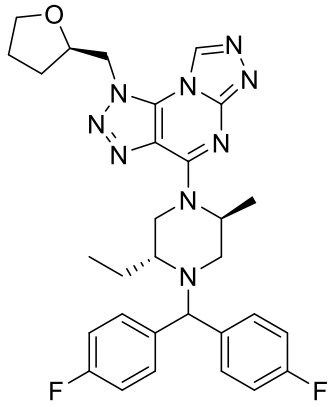
A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (Paso 3) en MeCN (10 ml) se añadió hidrato de hidracina (0,43 ml, 8,8 mmol, Aldrich 225819) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a

ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5 % MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (0,15 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{30}H_{38}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 578,3; se encontró 578,7.

Paso 5. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

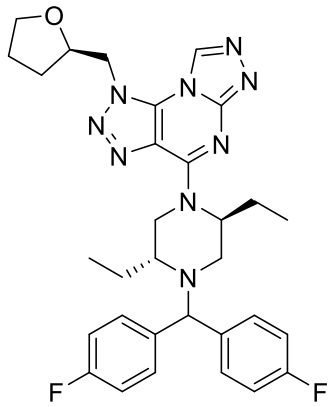
A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (0,15 g, 0,23 mmol) en AcOH (2 ml) se añadió ortoformiato de trietilo (0,324 g, 2,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal de TFA LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 588,3; se encontró 588,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,58 (s, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 4H), 7,23 – 7,10 (m, 4H), 5,86 – 5,77 (m, 0,5H), 5,77 – 5,69 (m, 0,5H), 5,23 – 5,15 (m , 1H), 5,04 – 4,87 (m, 2H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 0,5H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,56 – 3,45 (m, 1,5H), 2,81 – 2,54 (m, 3H), 2,27 – 1,98 (m, 3H), 1,83 – 1,30 (m, 5H), 0,85 – 0,77 (m, 3H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 0,53 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 32. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 26) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazina y (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina reemplazando (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 574,3; se encontró 574,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,60 (s, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 4H), 7,24 – 7,10 (m, 4H), 5,90 – 5,82 (m, 0,4H), 5,82 – 5,74 (m, 0,6H), 5,24 – 5,16 (m , 1H), 5,12 – 5,05 (m, 0,6H), 5,05 – 4,95 (m, 1H), 4,92 – 4,77 (m, 1,4H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 0,6H)), 3,63 – 3,49 (m, 2,4H), 2,89 – 2,67 (m, 2H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,84 – 1,35 (m, 8H), 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 1,2 H), 0,60 (t, J = 7,3 Hz, 1,8 H).

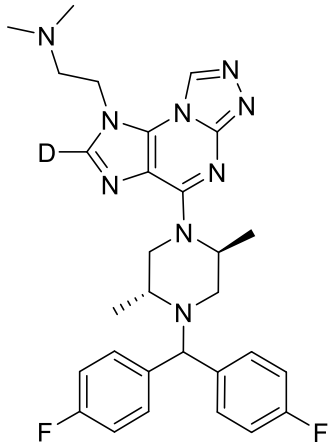
Ejemplo 33. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



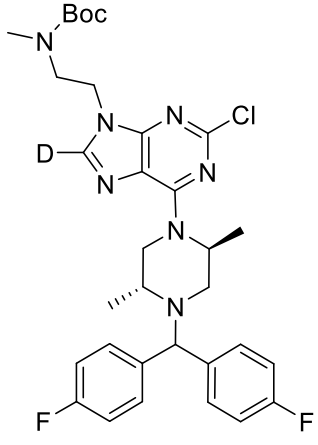
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, con (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina reemplazando (*S*)-

(tetrahidrofuran-2-il)metanamina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}F_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 588,3; se encontró 588,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,59 – 9,55 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 4H), 7,21 – 7,14 (m, 4H), 5,85 – 5,78 (m, 0,5H), 5,75 – 5,67 (m, 0,5H), 5,23 – 5,15 (m, 1H), 5,03 – 4,89 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 0,5H), 3,65 – 3,47 (m, 2,5H) , 2,76 – 2,70 (m, 3H), 2,20 – 2,05 (m, 3H), 1,84 – 1,66 (m, 3H), 1,63 – 1,49 (m, 1H), 1,47 – 1,32 (m, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 3H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 0,56 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H).

Ejemplo 34. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina



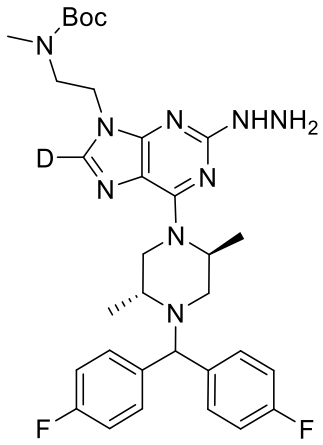
Paso 1: (2-(6-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9H-purin-9-il-8-d)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 35, 850 mg, 1,36 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota 2,5 M de una solución de *n*-butillitio (1,1 ml, Aldrich 230707) y

la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota metanol-d_4 (73 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0-50 % de EtOAc/hexanos seguido de 0-3 % de MeOH/CH_2Cl_2) para producir el producto deseado (730 mg, 86 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{32}H_{38}DClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 627,3; se encontró 627,4.

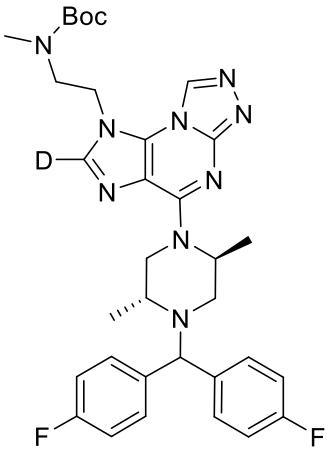
Paso 2. (2-(6-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9H-purin-9-il-8-d)etil)(metil)carbamato de terc-butil



A una mezcla de (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il-8-*d*)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (730 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,36 g, 27,2 mmol, Aldrich 225819) y la mezcla se agitó a 115 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–10 % de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (570 mg, 79 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{32}H_{41}DF_2N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 623,3; se encontró 623,5.

Paso 3. (2-(4-((2S,5R)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-

[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-1-il-2-d)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



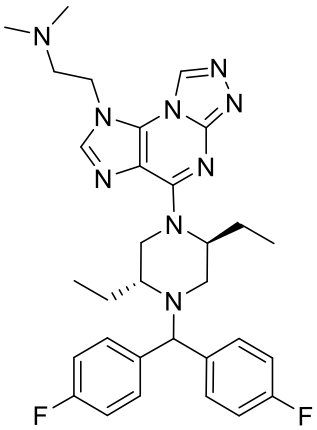
A una mezcla de (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purina -9-il-8-*d*)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (570 mg, 0,915 mmol) en AcOH (5 mL) se añadió ortoformiato de trietilo (0,45 mL, 2,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–10 % de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (260 mg, 45 % de rendimiento). LC-MS calculado para $C_{33}H_{39}DF_2N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 633,3; se encontró 633,4.

Paso 4. 2-(4-((2S,5R)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-1-il-2-d)-N,N-dimetiletano-1-amina

A una mezcla de (2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 0,411 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió TFA (2,1 ml, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y al residuo bruto se le añadió THF (10 ml) seguido de una solución al 37 % de formaldehído en H_2O (110 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min antes de que se administre sodio. Se añadió triacetoxiborohidruro (288 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfirar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las

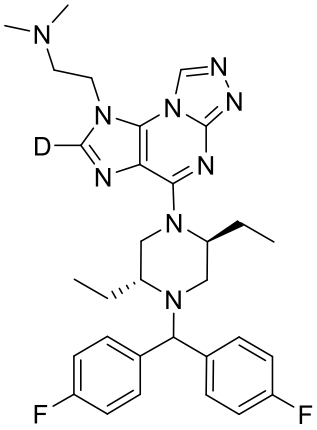
capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–12 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (190 mg, 85 % de rendimiento). A una mezcla del producto en MeCN/H_2O 1:1 (20 ml) se añadió TFA (52 µl, 0,68 mmol) y la mezcla resultante se liofilizó para proporcionar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{33}DF_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 547,3; se encontró 547,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,59 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 4H), 7,21 – 7,14 (m, 4H), 6,20 – 6,12 (m, 0,4H), 5,92 – 5,86 (m, 0,6H), 5,14 – 5,07 (m , 0,6H), 5,01 – 4,94 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1,4H), 3,93 – 3,85 (m, 0,6H), 3,71 – 3,61 (m, 2,4H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 3H), 0,96 – 0,85 (m, 3H).

Ejemplo 35. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



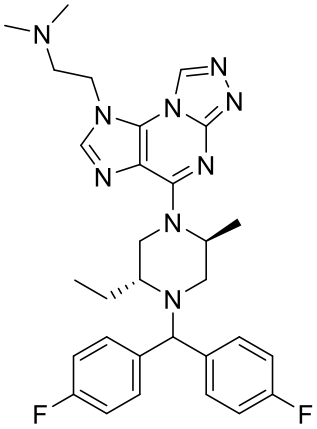
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 34, con (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 36) reemplazando (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il-8-*d*)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{31}H_{38}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 574,3; se encontró 574,3.

Ejemplo 36. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



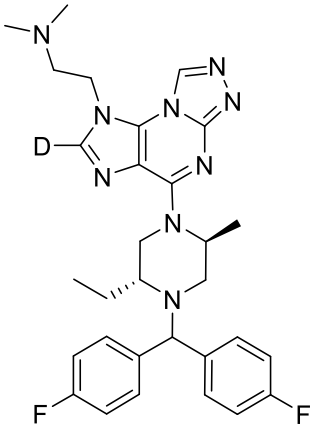
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 34, con (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dietilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 36) reemplazando (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{31}H_{37}DF_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 575,3; se encontró 575,3.

Ejemplo 37. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina



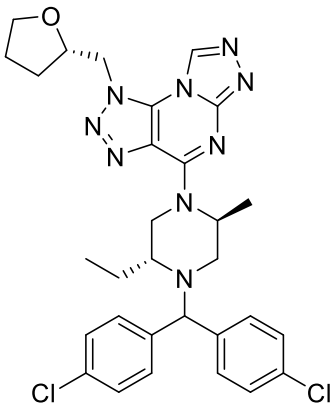
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 28, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina (Intermedio 37) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina en Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{36}F_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 560,3; se encontró 560,4.

Ejemplo 38. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il-2-*d*)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 34, con (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 95) reemplazando (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{35}DF_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 561,3; se encontró 561,4.

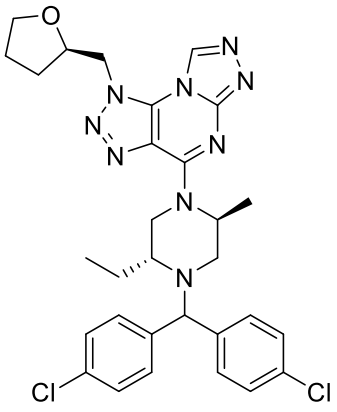
Ejemplo 39. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 30, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Intermedio 39) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}Cl_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 606,2; se encontró 606,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,61 – 9,57 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 4H), 7,44 – 7,37 (m, 4H), 5,92 – 5,84 (m, 0,4H), 5,83 – 5,75 (m, 0,6H),

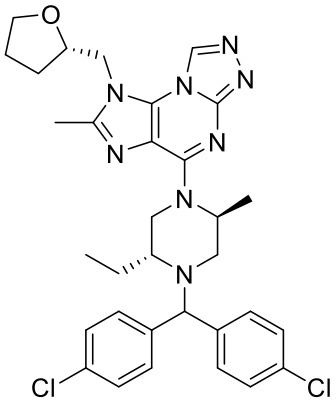
5,25 – 5,16 (m, 1H), 5,13 – 5,04 (m, 0,6H), 5,03 – 4,95 (m, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 0,4H), 4,84 (s, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 1H) , 4,00 – 3,93 (m, 0,6H), 3,67 – 3,56 (m, 1,4H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,83 – 1,63 (m, 3H), 1,63 – 1,47 (m, 4H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 1,2H), 0,60 (t , J = 7,3 Hz, 1,8 H).

Ejemplo 40. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina

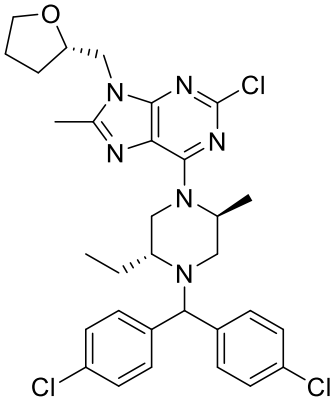


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 30, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Intermedio 40) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}Cl_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 606,2; se encontró 606,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,58 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 4H), 5,89 – 5,82 (m, 0,4H), 5,81 – 5,75 (m, 0,6H), 5,24 – 5,16 (m , 1H), 5,12 – 5,05 (m, 0,6H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,91 – 4,81 (m, 1,4H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 0,6H)), 3,65 – 3,49 (m, 2,4H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,83 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 4H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,67 (t, J = 7,4 Hz, 1,2H), 0,61 (t, J = 7,4 Hz, 1,8H).

Ejemplo 41. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

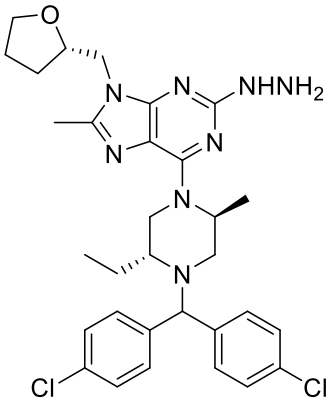


Paso 1. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((S)- tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4,5-diamina (Intermedio 39, 20 mg, 0,034 mmol) y ortoacetato de trietilo (11 mg, 0,068 mmol) en AcOH (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}Cl_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 613,2; se encontró 613,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)- tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



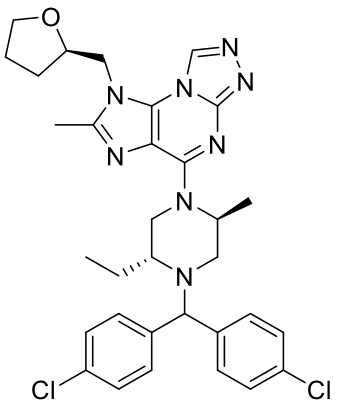
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina (Paso 1) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió hidrato de hidrazina (33,9 mg, 0,678 mmol, Aldrich 225819) y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{31}H_{39}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 609,3; se encontró 609,4.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S,*5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (10,1 mg, 0,068 mmol) y AcOH (2 mL) se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío,* y el residuo bruto se diluyó con acetonitrilo, agua y TFA, y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{32}H_{37}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 619,2; se encontró 619,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,51 – 9,47 (m, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 4H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 6,21 – 6,14 (m, 0,4H), 6,14 – 6,07 (m, 0,6H), 5,08 – 4,99 (m, 0,6H), 4,88 – 4,82 (m, 0,4H), 4,81 (s, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H) , 3,80 – 3,72 (m, 0,6H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1,4H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,58 (s, 1,2H), 2,56 (s , 1,8H), 2,52 – 2,41 (m,

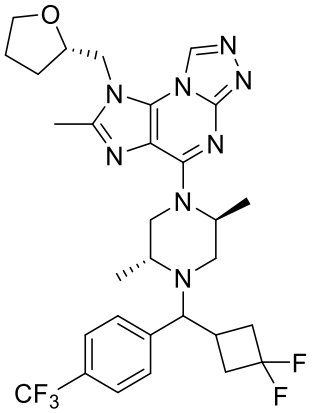
1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,60 – 1,44 (m, 4H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,69 – 0,60 (m, 3H).

Ejemplo 42. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

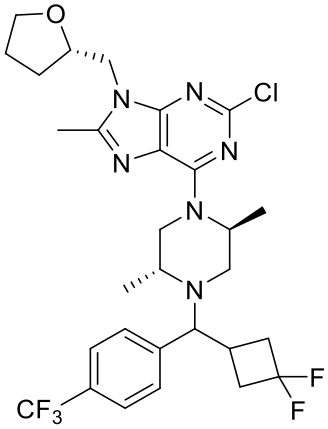


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Intermedio 40) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{32}H_{37}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 619,2; se encontró 619,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,51 – 9,47 (m, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 4H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 6,23 – 6,15 (m, 0,4H), 6,15 – 6,08 (m, 0,6H), 5,09 – 5,00 (m, 0,6H), 4,88 – 4,77 (m, 1,4H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 0,6H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 1,4H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 2,58 (s, 1,2H), 2,56 (s, 1,8H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,63 (m, 1H), 1,60 – 1,32 (m, 5H)), 0,70 – 0,58 (m, 3H).

Ejemplo 43. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

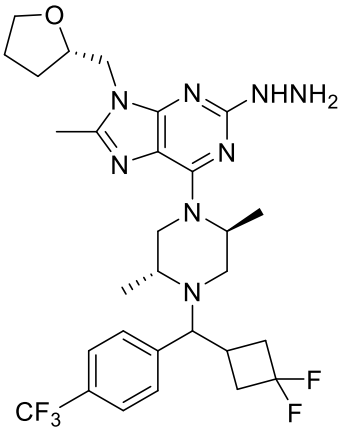


Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (S)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 1,44 g, 5,01 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 43, 2,00 g, 5,01 mmol) en 1-butanol (8 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,63 ml, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}ClF_5N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 613,3; se encontró 613,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



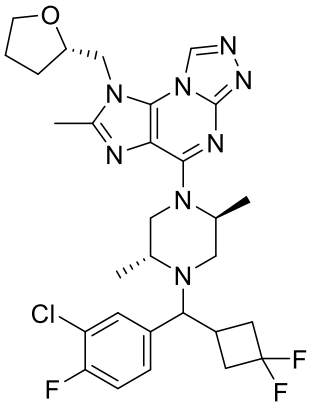
A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1), carbonato de cesio (3,27 g, 10,03 mmol) y metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,428 g, 0,501 mmol, Aldrich 745979) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidrazina (0,79 mL, 25 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, 0–5% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (1,50 g, 49 % de rendimiento en dos pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_5N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 609,3; se encontró 609,4.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

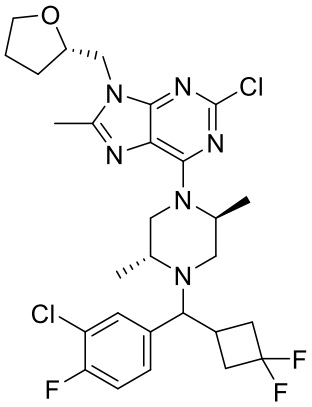
A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (1,50 g, 2,46 mmol) en AcOH (2,87 ml, 50,1 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (1,85 ml, 11,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla diastereoisómera se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna

Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %), a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{30}H_{36}F_5N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 619,3; se encontró 619,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de rotámeros) δ 9,48 (s, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 6,20 – 5,99 (m, 0,4H), 5,90 – 5,64 (m, 0,6H), 5,06 – 4,80 (m , 0,6H), 4,79 – 4,64 (m, 1H), 4,62 – 4,40 (m, 1,4H), 4,18 – 4,04 (m, 1H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,64 – 3,46 (m, 1,6H)), 3,46 – 3,27 (m, 0,4H), 3,16 – 2,97 (m, 1H), 2,95 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,52 (m, 5H), 2,47 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,58 – 1,27 (m, 3H)), 1,09 – 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 44. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



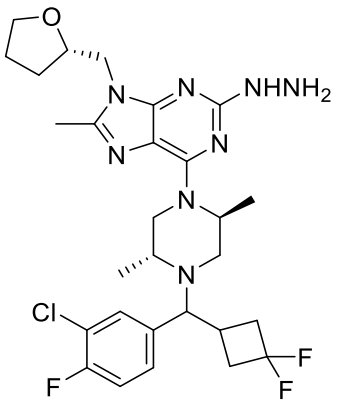
Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (S)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-

purina (Intermedio 41, 0,90 g, 3,13 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 44, 1,20 g, 3,13 mmol) en n-BuOH (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,64 ml, 9,39 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}Cl_2F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 597,2; se encontró 597,1.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



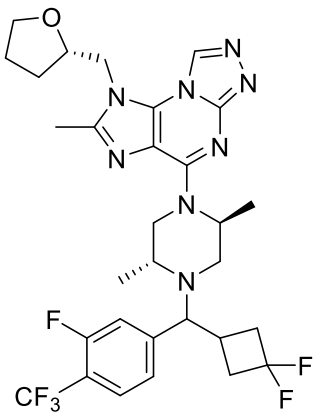
A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidrazina (0,49 mL, 16 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, 0–5% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (810 mg, 44 % de rendimiento en 2 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClF_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 593,3; se encontró 593,4.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-

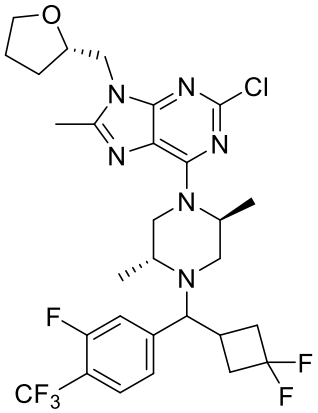
dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorometil)(3,3-difluorociclobutilo) metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (810 mg, 1,37 mmol) en AcOH (1,79 ml, 31,3 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (1,15 ml, 6,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla diastereoisómera se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}ClF_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 603,3; se encontró 603,8. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,49 (s, 1H), 7,73 – 7,53 (m, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 2H), 6,19 – 5,95 (m, 0,4H), 5,89 – 5,69 (m, 0,6H), 5,00 – 4,81 (m , 0,6H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,64 – 4,44 (m, 1,4H), 4,16 – 4,06 (m, 1H), 3,80 – 3,24 (m, 4H), 3,19 – 2,95 (m, 1H) , 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,73 – 2,52 (m, 5H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 1H), 1,59 – 1,27 (m, 3H), 1,10 – 0,84 (m, 3H).

Ejemplo 45. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

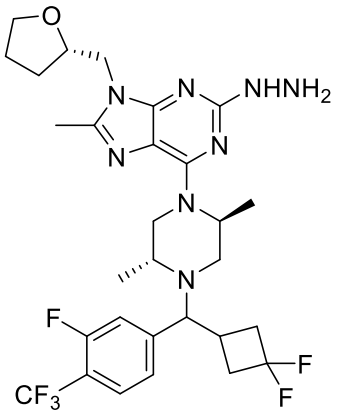


Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (S)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 0,207 g, 0,720 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 45, 0,30 g, 0,72 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,16 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{29}H_{34}ClF_6N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 631,2; se encontró 631,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



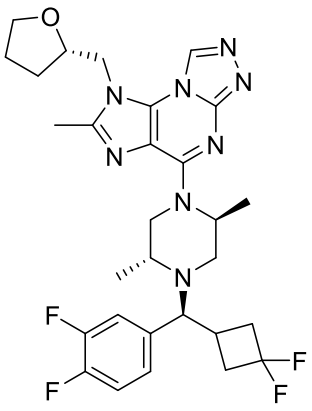
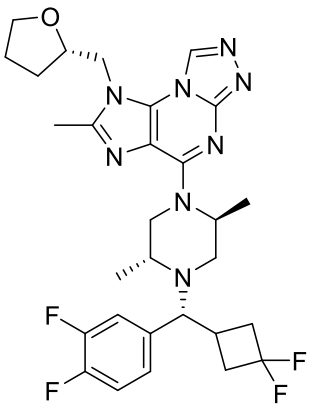
A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1), carbonato de cesio (0,47 g, 1,44

mmol) y metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,061 g, 0,072 mmol, Aldrich 745979) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidrazina (0,11 mL, 3,6 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, 0–5% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (278 mg, 62 % de rendimiento en dos pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{29}H_{37}F_6N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 627,3; se encontró 627,4.

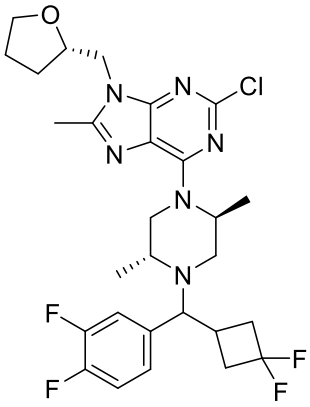
Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (278 mg, 0,444 mmol) en AcOH (0,41 ml, 7,2 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,26 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla diastereoisómera se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,59 min LC-MS calculado para $C_{30}H_{35}F_6N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 637,3; se encontró 637,5. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,49 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 1H), 6,19 – 6,02 (m, 0,4H), 5,91 – 5,69 (m, 0,6H), 5,00 – 4,81 (m, 0,6H), 4,76 – 4,65 (m, 1H), 4,61 – 4,41 (m, 1,4H), 4,16 – 4,06 (m, 1H), 3,86 – 3,66 (m, 2H) , 3,65 – 3,50 (m, 1,6H), 3,48 – 3,30 (m, 0,4H), 3,13 – 3,01 (m, 1H), 2,94 – 2,76 (m, 2H), 2,76 – 2,54 (m, 5H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,31 – 1,99 (m, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,57 – 1,28 (m, 3H)), 1,06 – 0,88 (m, 3H).

Ejemplos 46 y 47. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina


y


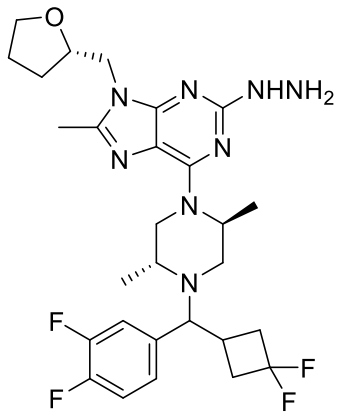
Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9- (((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (*S*)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 0,235 g, 0,818 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 46, 0,300 g, 0,818 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}ClF_4N_6O$ $(M+H)^+$: m/z =

581,2; se encontró 581,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9- (((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1), carbonato de cesio (0,533 g, 1,636 mmol) y metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,070 g, 0,082 mmol, Aldrich 745979) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidrazina (0,128 mL, 4,09 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (40 g de SiO_2, 0–5% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (0,210 g, 45 % de rendimiento en 2 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}F_4N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 577,3; se encontró 577,4.

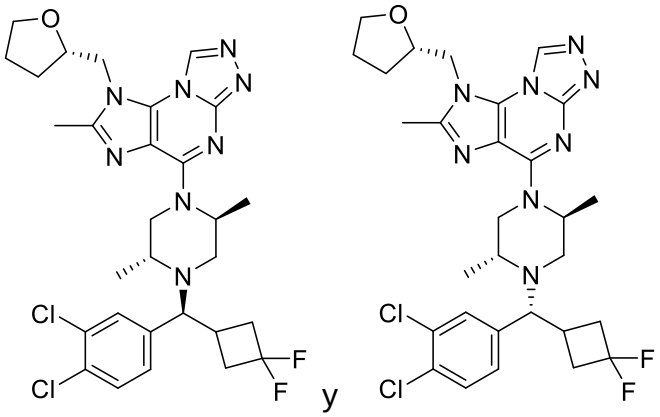
Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((S)-(3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1- (((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 4-((2S,5R)-4-((R)- (3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H -[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (0,210 g, 0,364 mmol) en AcOH (0,47 ml, 8,2 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,30 ml, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla diastereoisómera se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar cada diastereómero como su sal TFA.

Ejemplo 46: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,46 min LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}F_4N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 587,3; se encontró 587,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,50 (s, 1H), 7,57 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,16 (m, 1H), 6,17 – 6,01 (m, 0,4H), 5,89 – 5,70 (m, 0,6H), 5,00 – 4,82 (m , 0,6H), 4,79 – 4,66 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1,4H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,74 – 3,50 (m, 3,6H), 3,45 – 3,31 (m, 0,4 H), 3,12 – 2,94 (m, 1H), 2,94 – 2,73 (m, 2H), 2,72 – 2,53 (m, 5H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,54 – 1,29 (m, 3H), 1,07 – 0,82 (m, 3H)).

Ejemplo 47: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,43 min LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}F_4N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 587,3; se encontró 587,4.

Ejemplos 48 y 49. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(3,4-Diclorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(3,4-diclorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



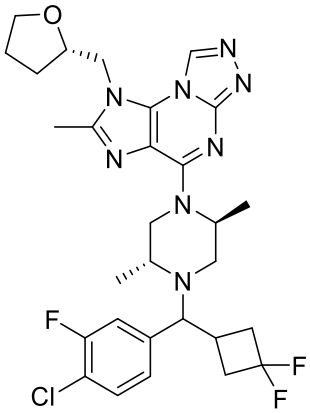
y

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,4-diclorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 47) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. En el Paso 3, la mezcla de diastereoisómeros se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir cada diastereoisómero como su sal de TFA.

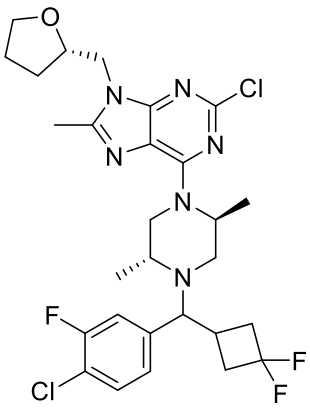
Ejemplo 48: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 3,96 min LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 619,2; se encontró 619,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,49 (s, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,18 – 5,98 (m, 0,4H), 5,89 – 5,69 (m, 0,6H), 4,99 – 4,81 (m , 0,6H), 4,79 – 4,66 (m, 1H), 4,61 – 4,45 (m, 1,4H), 4,17 – 4,06 (m, 1H), 3,76 – 3,51 (m, 3,6H), 3,46 – 3,29 (m, 0,4 H), 3,14 – 2,97 (m, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,73 – 2,54 (m, 5H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,56 – 1,27 (m, 3H), 1,02 – 0,87 (m, 3H).

Ejemplo 49: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 3,92 min LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 619,2; se encontró 619,3.

Ejemplo 50. 4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

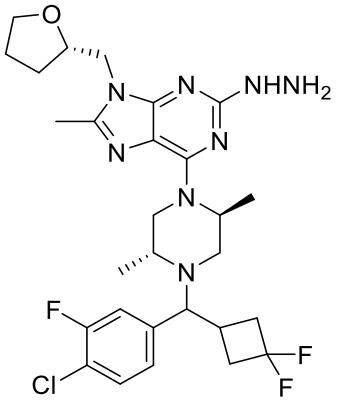


Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (*S*)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 75 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 48, 100 mg, 0,26 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}Cl_2F_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 597,2; se encontró 597,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil- 9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



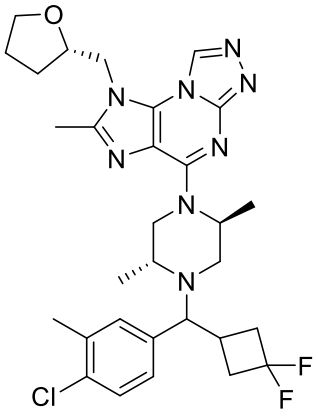
A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidrazina (41 µL, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (37 mg, 24 % de rendimiento en 2 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClF_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 593,3; se encontró 593,4.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((4-cloro-3-fluorometil)(3,3-difluorociclobutilo) metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (37 mg, 0,062 mmol) en AcOH (0,15 ml, 2,6 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,1 ml, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla diastereoisómera se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{35}ClF_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 603,3; se encontró 603,4. $^1H\{^{19}F\}$ NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,47 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,19 – 5,97 (m, 0,4H), 5,88 – 5,65 (m, 0,6H),

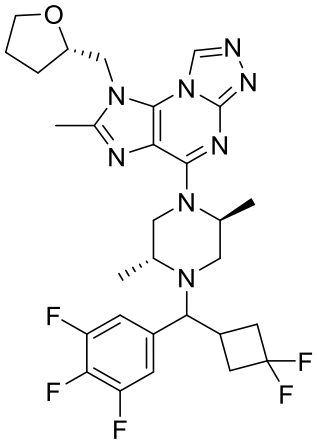
5,00 – 4,81 (m, 0,6H), 4,80 – 4,64 (m, 1H), 4,63 – 4,41 (m, 1,4H), 4,16 – 4,05 (m, 1H), 3,74 – 3,51 (m, 3,6H), 3,45 – 3,32 (m, 0,4H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,73 – 2,53 (m, 5H), 2,42 – 2,31 (m, 1H)), 2,28 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,54 – 1,29 (m, 3H), 1,00 – 0,87 (m, 3H).

Ejemplo 51. 4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Cloro-3-metilfenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-cloro-3-metilfenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 49) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{38}ClF_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 599,3; se encontró 599,3.

Ejemplo 52. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

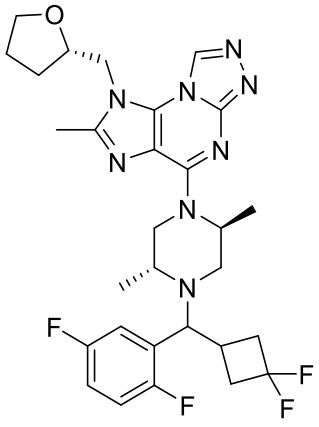


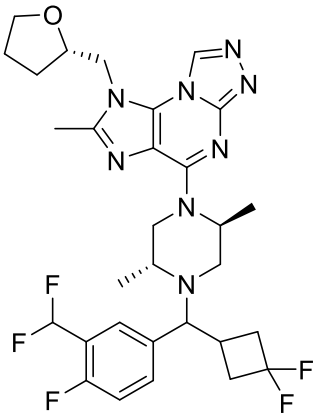
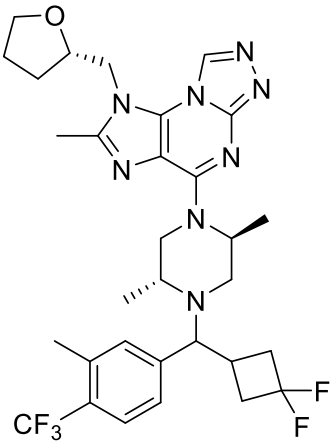
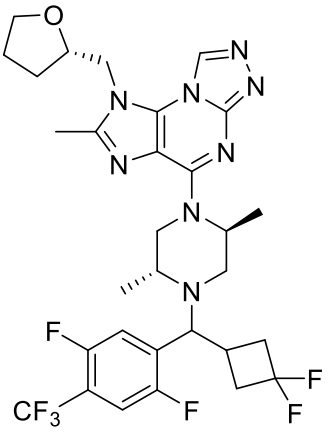
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutilo)(3,4,5-trifluorofenil)metil))-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 50) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{29}H_{34}F_5N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 605,3; se encontró 605,3.

Ejemplo 53-56.

Los Ejemplos 53-56 de la **Tabla 2** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en el Ejemplo 43 usando los haluros de arilo indicados para la formación de Grignard como se describe en el Intermedio 43.

Tabla 2.

Ej.	**Nombre**	**Estructura**	**Material de partida de haluro de arilo**	**Datos analíticos**
53	4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(2,5-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1,4-difluoro-2-yodobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 587,3

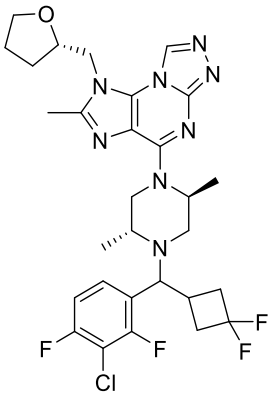
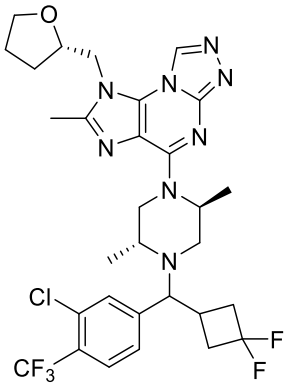
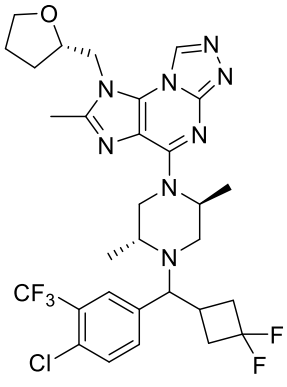
Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de haluro de arilo	Datos analíticos
54	4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		2-(Difluorometil)-1-fluoro-4-yodobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 619,3
55	4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		4-yodo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 633,4
56	4-((2*S*,5*R*)-4-((2,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2- il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1-bromo-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 655,3

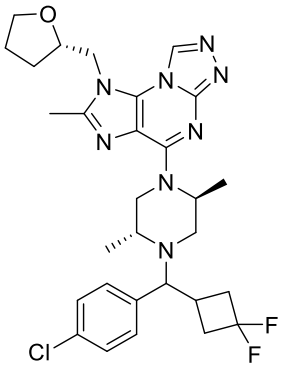
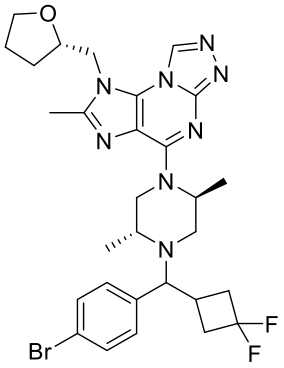
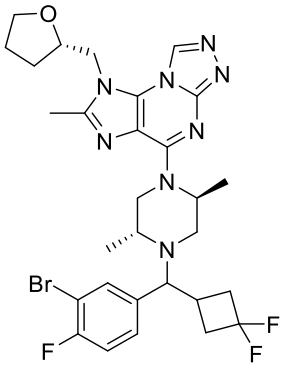
Ejemplo 57-63.

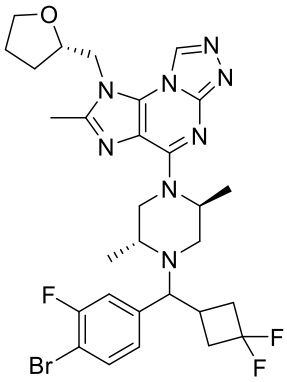
Los Ejemplos 57-63 de la **Tabla 3** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en el **Ejemplo 50** usando los haluros de arilo

indicados para la formación de Grignard como se describe en el **Intermedio 48**.

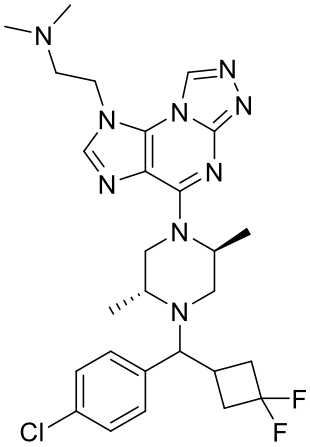
Tabla 3.

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de haluro de arilo	Datos analíticos
57	4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Cloro-2,4-difluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1-bromo-3-cloro-2,4-difluorobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 621,2
58	4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 653,2
59	4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 653,3

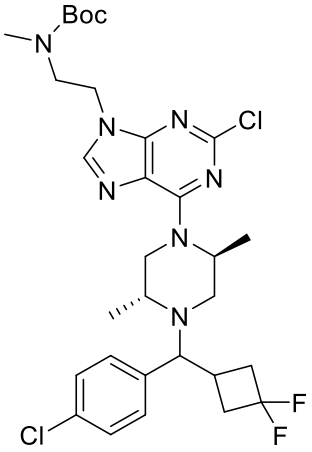
Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de haluro de arilo	Datos analíticos
60	4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1-bromo-4-clorobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 585,3
61	4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Bromofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1-bromo-4-yodobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 629,3
62	4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Bromo-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		2-bromo-1-fluoro-4-yodobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 647,1

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de haluro de arilo	Datos analíticos
63	4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Bromo-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 647,2

Ejemplo 64. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina

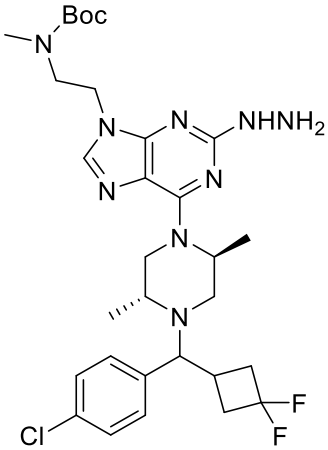


Paso 1. (2-(2-cloro-6-((2S,5R)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de (2-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 51, 85,0 mg, 0,246 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 52, 90,0 mg, 0,246 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{30}H_{40}Cl_2F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 638,3; se encontró 638,4.

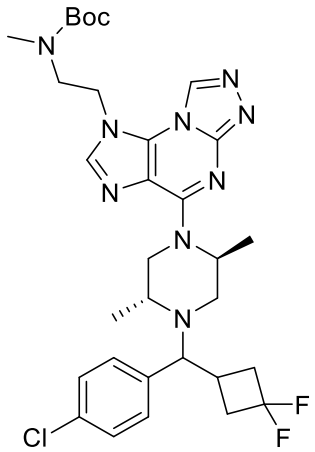
Paso 2. (2-(6-((2S,5R)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2- hidrazineil-9H-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de (2-(2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-

difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butil (Paso 1) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidrazina (39 µL, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 120 ° C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (30,2 mg, 19 % de rendimiento en 2 pasos) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{30}H_{43}ClF_2N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 634,3; se encontró 634,3.

Paso 3. (2-(4-((2S,5R)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H- [1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-1-il)etil)(metil)carbamato de terc-butil



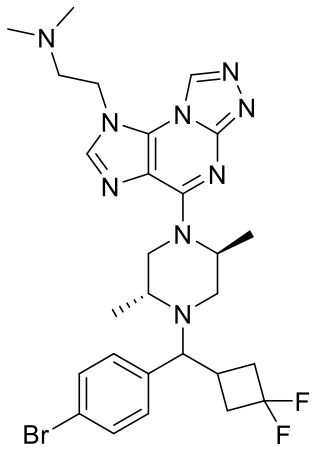
A una mezcla de (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (30,2 mg, 0,048 mmol) en AcOH (28 µl, 0,49 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,205 ml, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{31}H_{41}ClF_2N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 644,3; se encontró 644,4.

Paso 4. 2-(4-((2S,5R)-4-((4-Clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4] triazolo[3,4-b]purin-1-il)-N,N-dimetiletano-1-

amina

A una mezcla de (2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Paso 3) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró *al vacío* y al residuo bruto se añadió THF (3 ml) seguido de formaldehído (37 % en peso en agua, 0,110 ml, 1,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg, 0,739 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla se trató con 1 M (*ac*) de HCl y se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA. La mezcla diastereoisómera se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{35}ClF_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 558,3; se encontró 558,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 100 °C) δ 9,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 4H), 5,48 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,50 (dd, J = 13,5, 4,3 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 12,1, 4,9 Hz, 1H) , 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,82 – 2,75 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

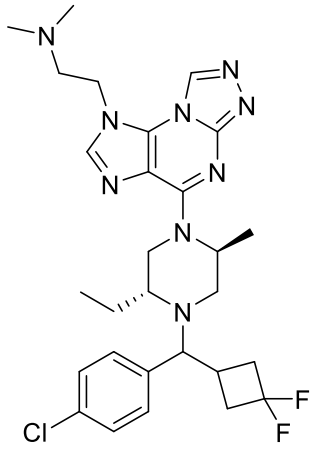
Ejemplo 65. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Bromofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos

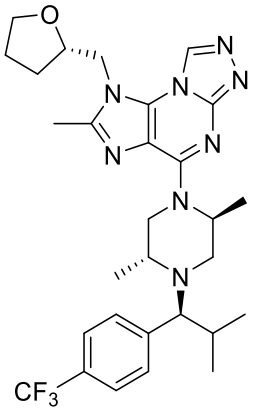
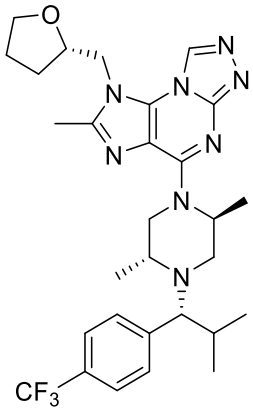
en el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-bromofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 53) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{27}H_{35}BrF_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 602,2; se encontró 602,3.

Ejemplo 66. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



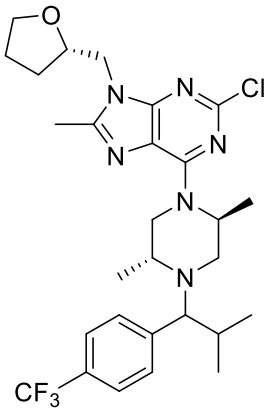
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 55) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClF_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 572,3; se encontró 572,4.

Ejemplos 67 y 68. 4-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil- 4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil) -1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

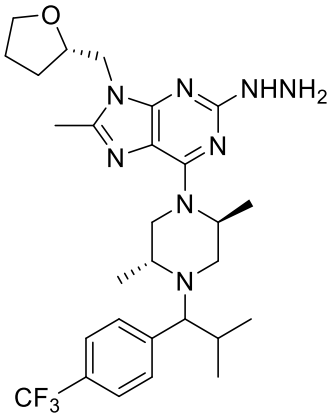
y

Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 57, 190 mg, 0,395 mmol) y carbonato de cesio (0,644 g, 1,98 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se añadió metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo (Intermedio 22, 214,0 mg, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos insolubles y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para producir el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 565,3; se encontró 565,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1) se añadió metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2', 4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (67,5 mg, 0,079 mmol, Aldrich 745979) y al carbonato de cesio (386 mg, 1,19 mmol) en THF (1,98 ml) se añadió hidrazina (62 µl, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (500 mg, SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{40}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 561,3; se encontró 561,3.

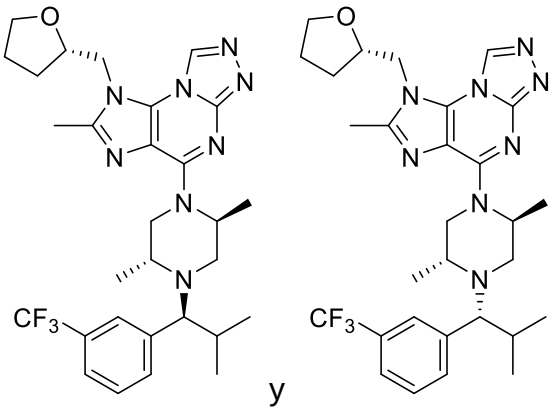
Paso 3. 4-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-((S)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 4-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-((R)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (329 µL, 1,98 mmol) y AcOH (1,13 mL, 19,8 mmol) se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla diastereoisómera se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar cada diastereoisómero como su sal TFA.

Ejemplo 67: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,248 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 571,3; se encontró 571,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,47 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,18 – 5,90 (m, 0,4H), 5,89 – 5,61 (m, 0,6H) , 5,05 – 4,85 (m, 0,6H), 4,78 – 4,46 (m, 2,4H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,65 – 3,34 (m, 3H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,71 – 2,53 (m, 4H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H)), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,53 – 1,29 (m, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 3H), 0,86 – 0,66 (m, 6H).

Ejemplo 68: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,297 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 571,3; se encontró 571,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,50 – 9,46 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 6,19 – 6,10 (m, 0,4H), 6,05 – 5,95 (m, 0,6H), 5,03 – 4,94 (m, 0,6H), 4,76 – 4,67 (m, 1,4H), 4,60 – 4,48 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 0,6H), 3,74 – 3,51 (m , 3,4H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 2,8H), 2,56 (s, 1,2H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 1,8 H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 1,8 H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 1,2 H), 0,81 – 0,68 (m, 6H).

Ejemplos 69 y 70. 4-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



y

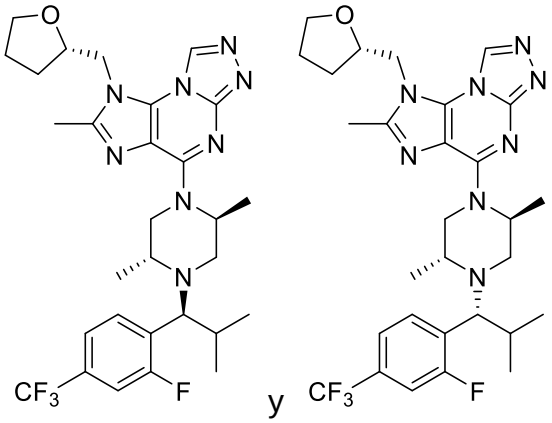
Estos compuestos se prepararon según los procedimientos descritos en

los Ejemplos 67 y 68, con 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(3-(trifluorometil) fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina (intermedio 59) reemplazando 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina en el Paso 1.

Ejemplo 69: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,449 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 571,3; se encontró 571,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7, –15 °C) (mezcla de rotámeros) δ 9,82 – 9,74 (m, 1H), 7,88 – 7,66 (m, 4H), 6,23 – 6,09 (m, 0,3H), 6,01 – 5,87 (m, 0,7H), 5,14 – 4,91 (m, 1,7H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 0,3H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 0,7H), 3,68 – 3,54 (m , 2H), 3,53 – 3,44 (m, 0,3H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 4H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,62 – 1,39 (m, 3H), 1,10 – 0,92 (m, 3H), 0,91 – 0,67 (m , 6H).

Ejemplo 70: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,536 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 571,3; se encontró 571,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,52 – 9,47 (m, 1H), 7,81 – 7,49 (m, 4H), 6,20 – 6,10 (m, 0,4H), 6,07 – 5,96 (m, 0,6H), 5,05 – 4,92 (m, 0,6H), 4,75 – 4,70 (m, 1,4H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,14 – 4,07 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 0,6H), 3,72 – 3,66 (m, 1,4H), 3,60 – 3,53 (m, 2H), 3,51 – 3,43 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2,8H), 2,57 (s, 1,2H), 2,39 – 2,20 (m, 2H), 2,13 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 1,8 H), 1,05 – 0,89 (m, 3H), 0,81 – 0,68 (m, 6H).

Ejemplos 71 y 72. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



y

Estos compuestos se prepararon según los procedimientos descritos en los Ejemplos 67 y 68, con 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropilo)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 61) reemplazando 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina en el Paso 1.

Ejemplo 71: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 4,066 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{37}F_4N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 589,3; se encontró 589,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,48 (s, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 3H), 6,03 – 5,85 (m, 0,4H), 5,85 – 5,70 (m, 0,6H), 4,98 – 4,80 (m, 0,6H), 4,79 – 4,63 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1,4H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 1,6H)), 3,49 – 3,36 (m, 0,4H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 4H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,48 – 1,25 (m, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 – 0,81 (m, 3H), 0,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

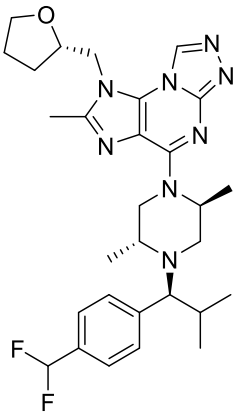
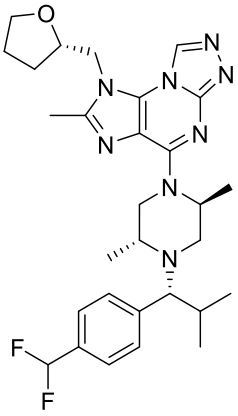
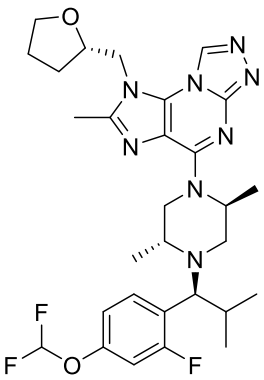
Ejemplo 72: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 4,621 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{37}F_4N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 589,3; se encontró 589,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,51 – 9,47 (m, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 6,22 – 6,14 (m, 0,4H), 6,02 – 5,96 (m, 0,6H), 5,04 – 4,96 (m, 0,6H), 4,77 – 4,65 (m, 1,4H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 0,6H), 3,83 – 3,75 (m , 1H), 3,73 – 3,60 (m, 1,4H), 3,60 – 3,50 (m, 2H), 2,76 – 2,55 (m, 4H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 1,8 H), 0,98 – 0,72 (m, 9H).

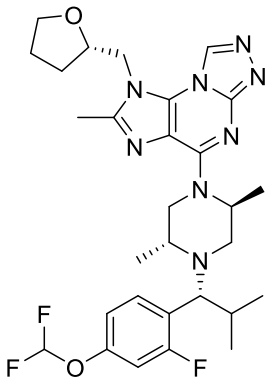
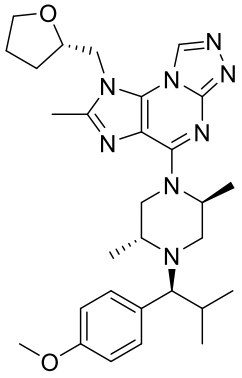
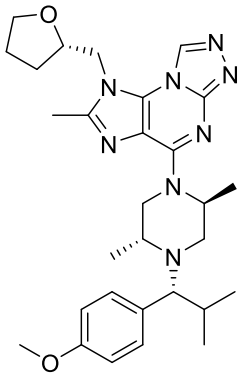
Ejemplo 73-80.

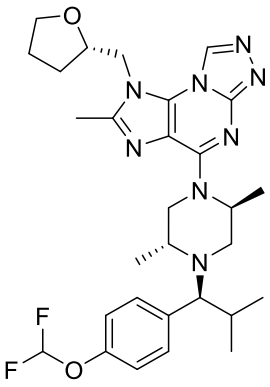
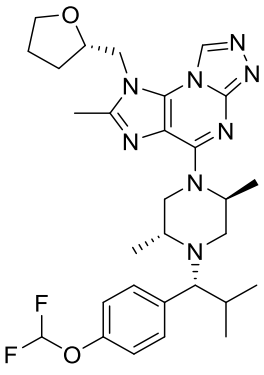
Los Ejemplos 73-80 de la **Tabla 4** se prepararon de acuerdo con los

protocolos sintéticos establecidos en los Ejemplos 67 y 68 usando el material de partida de ácido carboxílico indicado como se describe en el **Intermedio 56**.

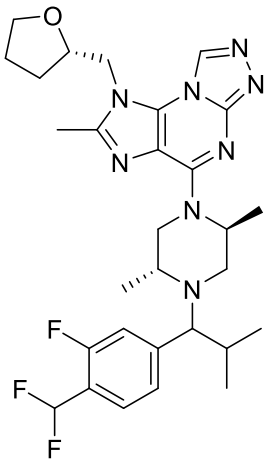
Tabla 4.

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
73 y 74	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(Difluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina	 y 	Ácido 4-(difluorometil)benzoico	Ejemplo 73: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,288 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 553,4. Ejemplo 74: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,344 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 553,4.
75 y 76	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(Difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-	 y	Ácido 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoico	Ejemplo 75: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,342 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 587,4. Ejemplo 76: Tiempo de

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
	((*R*)-1-(4-difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina			retención en LC-MS t_r = 1,388 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 587,4.
77 y 78	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;	 y 	Ácido 4-metoxibenzoico	Ejemplo 77: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 0,751 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 533,3. Ejemplo 78: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 0,843 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 533,3.

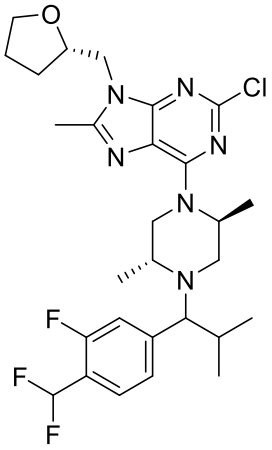
Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
79 y 80	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina	 y 	Ácido 4-(difluorometoxi)benzoico	Ejemplo 79: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 0,970 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 569,3. Ejemplo 80: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,03 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 569,3.

Ejemplo 81. 4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(Difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



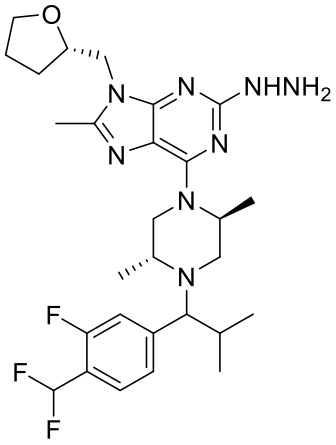
Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-

dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (*S*)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 274 mg, 0,954 mmol) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 63, 300 mg, 0,855 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 565,3; se encontró 565,4.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(1-(4-(Difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidrazina (180 µL, 5,73

mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{28}H_{40}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 561,3; se encontró 561,4.

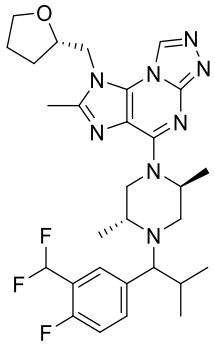
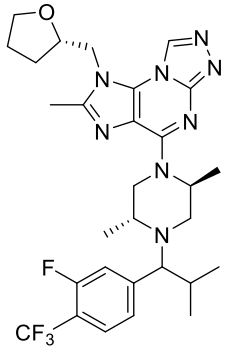
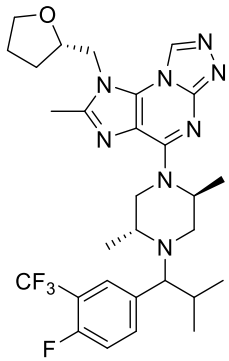
Paso 3. 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(Difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

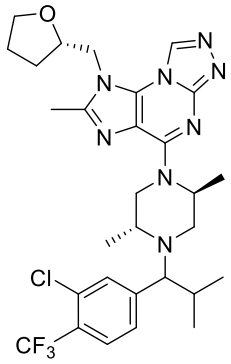
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2) en ortoformiato de trietilo (794 µL, 4,77 mmol) y AcOH (2,73 mL, 47,7 mmol) se agitó a 85ºC durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo bruto se recogió en acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla diastereoisómera se filtró y purificó por HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA, a un caudal de 60 mL/min) para proporcionar el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 571,3; se encontró 571,4.

Ejemplo 82-85.

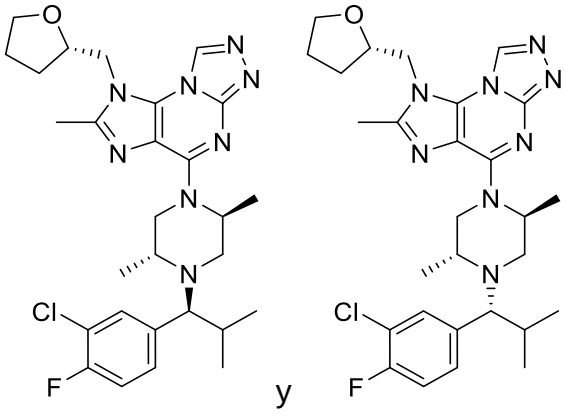
Los Ejemplos 82-85 de la **Tabla 5** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en el Ejemplo 81 usando los haluros de arilo indicados para la formación de Grignard como se describe en el **Intermedio 63**.

Tabla 5.

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de haluro de arilo	Datos analíticos
82	4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-(Difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		4-bromo-2-(difluorometil)-1-fluorobenceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 571,4
83	4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		4-Bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 589,3
84	4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		1-Fluoro-4-yodo-2-(trifluorometil)benceno	LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 589,4

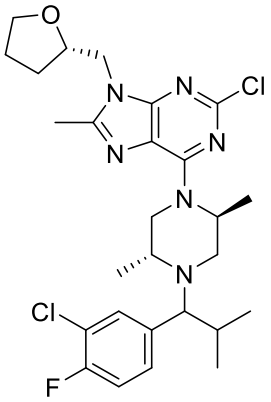
Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de haluro de arilo	Datos analíticos
85	4-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina		4-bromo-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno	LC-MS [M+H]$^+$: se encontró 605,5

Ejemplos 86 y 87. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina



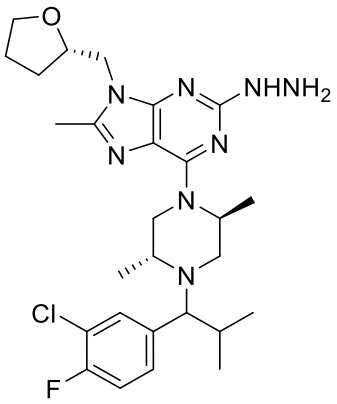
y

Paso 1. 2-Cloro-6-((2S,5R)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9- (((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



Una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 65, 800 mg, 1,72 mmol), (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metilmetanosulfonato (Intermedio 22, 929 mg, 5,16 mmol) y carbonato de cesio (2,80 g, 8,59 mmol) en acetonitrilo (8,59 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos insolubles y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para producir el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El residuo bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para $C_{27}H_{36}Cl_2FN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 549,2; se encontró 549,3.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9- (((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 1) en 1,4-dioxano (8,59 mL) se añadió hidrazina (270 µL, 8,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 d. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó

directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{27}H_{39}ClFN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 545,3; se encontró 545,3.

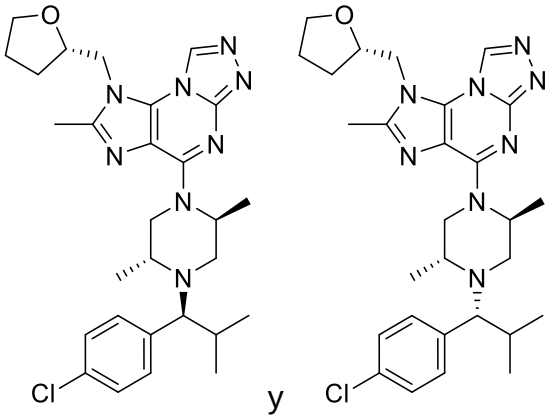
Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 4-((2S,5R)-4-((R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil -9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2), ortoformiato de trietilo (1,43 mL, 8,59 mmol) y AcOH (4,92 mL, 86 mmol) se agitó a 85 ° C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla diastereoisómera se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir cada diastereómero como su sal TFA.

Ejemplo 86: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,325 min, LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClFN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 555,3; se encontró 555,3.

Ejemplo 87: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,419 min, LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}ClFN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 555,3; se encontró 555,3.

Ejemplos 88 y 89. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-Clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

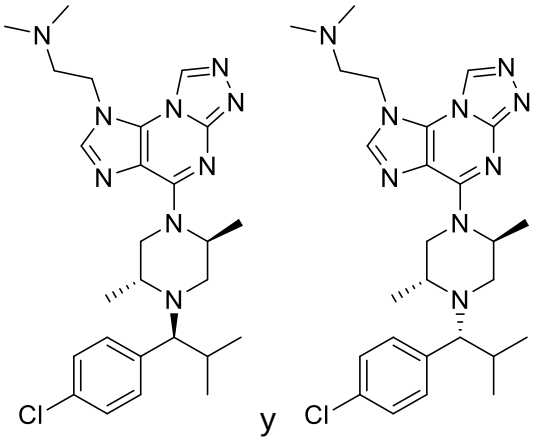


Estos compuestos se prepararon según los procedimientos descritos en los Ejemplos 86 y 87, con 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina-1-il)-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 67) reemplazando 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina en el Paso 1.

Ejemplo 88: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,226 min, LC-MS calculado para $C_{28}H_{38}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 537,3; se encontró 537,3.

Ejemplo 89: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,295 min, LC-MS calculado para $C_{28}H_{38}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 537,3; se encontró 537,3.

Ejemplos 90 y 91. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-Clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina y 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



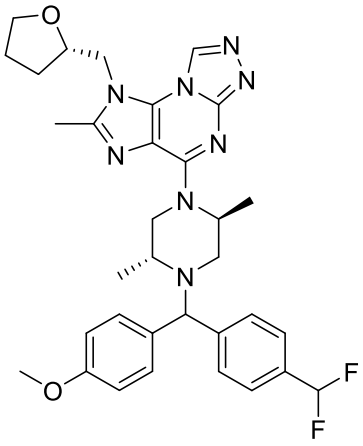
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 68) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-

clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. En el Paso 3, la mezcla de diastereoisómeros se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir cada diastereoisómero como su sal de TFA.

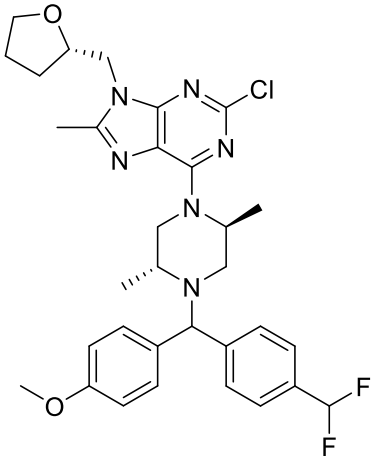
Ejemplo 90: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 0,818 min, LC-MS calculado para $C_{26}H_{37}ClN_9$ $(M+H)^+$: m/z = 510,3; se encontró 510,3.

Ejemplo 91: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 0,851 min, LC-MS calculado para $C_{26}H_{37}ClN_9$ $(M+H)^+$: m/z = 510,3; se encontró 510,3.

Ejemplo 92. 4-((2*S*,5*R*)-4-((4-(Difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



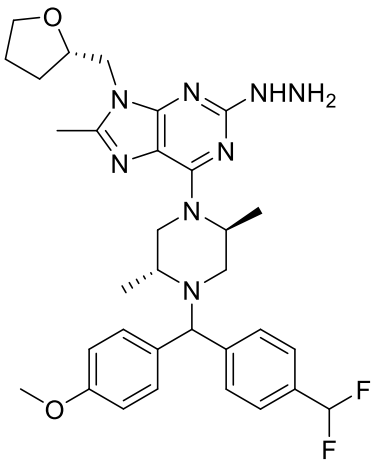
Paso 1. 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de (*S*)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-

purina (Intermedio 41, 76,0 mg, 0,264 mmol) y clorohidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 70, 95 mg, 1,3 mmol) en 1-butanol (661 µL) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (230 µL, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{32}H_{38}ClF_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 611,3; se encontró 611,4.

Paso 2. 6-((2S,5R)-4-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



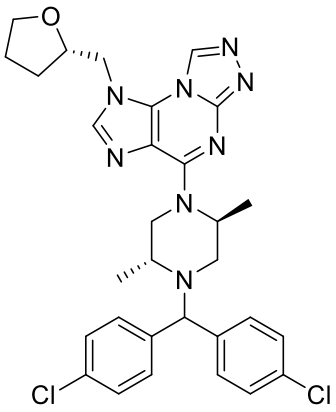
A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (369 mg, 0,604 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) se añadió hidrazina (114 µl, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros en forma de sólido blanquecino. LC-MS calculado para $C_{32}H_{41}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 607,3; se encontró 607,5.

Paso 3. 4-((2S,5R)-4-((S)-(4-(Difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-

[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 4-((2S,5R)-4-((R)-(4-(difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((4-difluorometil)fenil)(4-metoxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2) en AcOH (985 µL, 17,2 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,287 ml, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, agua y varias gotas de TFA, y la mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereómeros como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{33}H_{39}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 617,3; se encontró 617,4.

Ejemplo 93. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



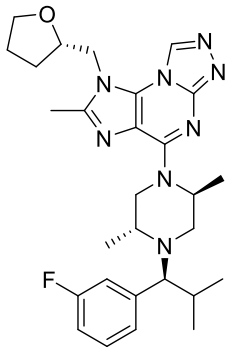
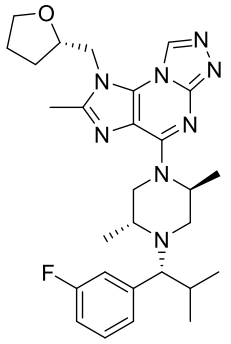
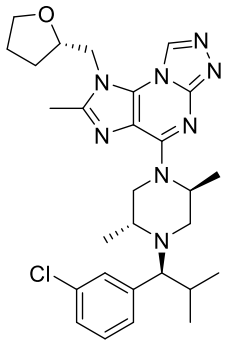
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purina (Intermedio 113) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 23) en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{33}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 591,2; se encontró 591,2.

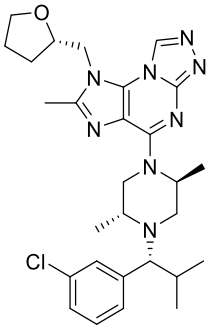
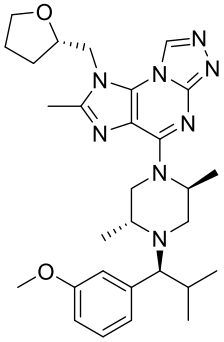
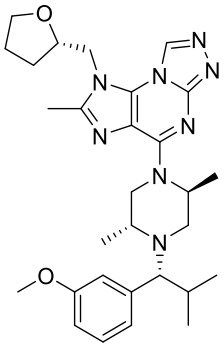
Ejemplo 94-99.

Los Ejemplos 94-99 de la **Tabla 6** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en los Ejemplos 67 y 68 usando el material de

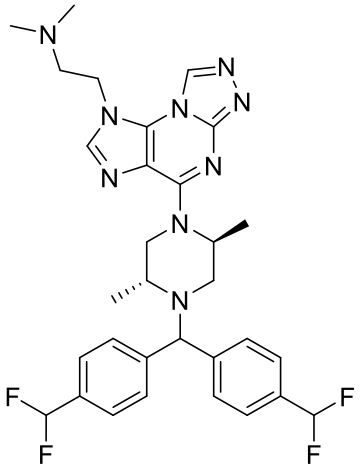
partida de ácido carboxílico indicado como se describe en el **Intermedio 56**.

Tabla 6.

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
94 y 95	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-Fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina	 y 	Ácido 3-fluorobenzoico	Ejemplo 94: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,210 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 521,3. Ejemplo 95: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,271 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 521,3.
96 y 97	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-Clorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-clorofenil)-2-	 y	Ácido 3-clorobenzoico	Ejemplo 96: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 2,028 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 537,3. Ejemplo 97: Tiempo de

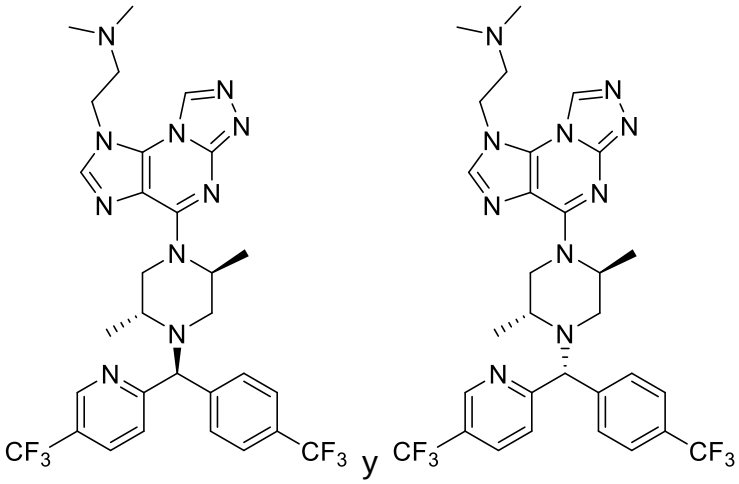
Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
	metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina			retención en LC-MS t_r = 2,111 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 537,4.
98 y 99	4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina;	 y 	Ácido 3-metoxibenzoico	Ejemplo 98: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,068 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 533,4. Ejemplo 99: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,109 min, LC-MS $[M+H]^+$: se encontró 533,3.

Ejemplo 100. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-(difluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-bis(4-(difluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 72) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}F_4N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 610,3; se encontró 610,3.

Ejemplos 101 y 102. 2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-((*S*)-(4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina y 2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-(4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



A una mezcla de (2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 77, 0,262 g, 0,357 mmol) en CH_2Cl_2 (2,8 ml) se añadió TFA (0,70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta

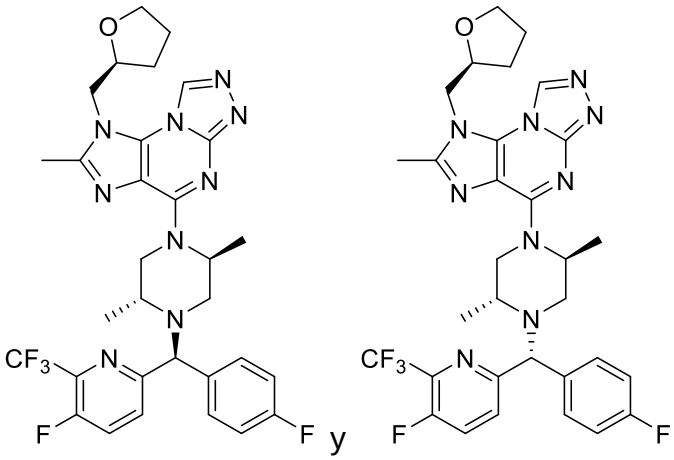
durante 15 min. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se recogió en THF (1,8 ml). Se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 0,270 ml, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (0,397 g, 1,87 mmol). Después de 10 min, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con 1 M de NaOH . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. La mezcla de diastereoisómeros se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar cada diastereoisómero como su sal de TFA.

Ejemplo 101: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,209 min, LC-MS calculado para $C_{30}H_{33}F_6N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 647,3; se encontró 647,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,63 – 9,59 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 0,45H), 8,43 (s, 0,55H), 8,31 – 8,24 (m, 1H), 8,10 – 8,02 (m, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 6,21 – 6,18 (m, 0,45H), 5,95 – 5,89 (m, 0,55H), 5,15 – 5,11 (m, 0,55H), 5,04 – 4,94 (m, 3H), 4,72 – 4,66 (m, 0,45H), 3,95 (d, J = 13,3 Hz, 0,55H), 3,74 – 3,64 (m, 2,45H), 3,28 – 3,15 (m, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 7H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,35H), 1,54 – 1,50 (m, 1,65H), 0,97 – 0,92 (m, 3H).

Ejemplo 102: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,225 min, LC-MS calculado para $C_{30}H_{33}F_6N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 647,3; se encontró 647,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,46 (s, 0,4H), 8,43 (s, 0,6H), 8,27 – 8,20 (m, 1H), 8,06 – 7,98 (m , 1H), 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 6,20 – 6,16 (m, 0,4H), 5,94 – 5,88 (m, 0,6H), 5,14 – 5,10 (m, 0,6H)), 5,07 (s, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 2H), 4,71 – 4,64 (m, 0,4H), 3,95 – 3,89 (m, 0,6H), 3,72 – 3,64 (m, 2,4H), 3,23 – 3,07 (m, 1H), 2,97 – 2,80 (m, 7H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 1,8H) , 1,00 – 0,94 (m, 3H).

Ejemplos 103 y 104. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-(5-Fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-

(((*S*)-tetrahidrofuran-2- il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



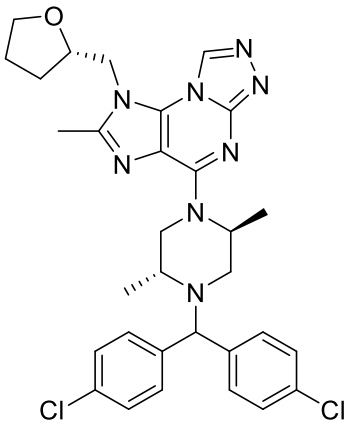
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 82, 0,355 g, 0,562 mmol), ácido acético (1,61 ml, 28,1 mmol) y trietilo ortoformiato (0,468 ml, 2,81 mmol) se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se transfirió lentamente a un embudo de decantación que contenía $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después de la transferencia, la capa acuosa se basificó adicionalmente con 1 M de NaOH a pH = 10. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,177 g, 49% de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido amarillo claro. La separación de diastereómeros se logró mediante la purificación mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para obtener cada diastereómero como su sal de TFA.

Ejemplo 103: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,652 min, LC-MS calculado para $C_{31}H_{33}F_5N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 642,3; se encontró 642,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,52 – 9,48 (m, 1H), 8,27 – 8,04 (m, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,25 – 6,21 (m, 0,4H)), 5,98 – 5,91 (m, 0,6H), 5,09 – 5,04 (m, 0,6H), 4,86 (s, 1H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 0,4H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 0,6H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 0,4H), 3,60 – 3,52 (m , 1H), 3,24 – 3,10 (m,

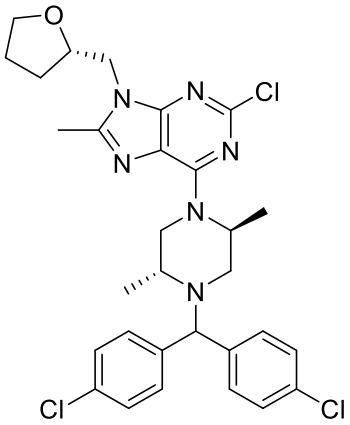
1H), 2,93 – 2,82 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 1,8H)), 0,94 – 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 104: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,784 min, LC-MS calculado para $C_{31}H_{33}F_5N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 642,3; se encontró 642,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,50 (s, 1H), 8,24 – 8,14 (m, 1H), 8,14 – 8,03 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,25 – 6,21 (m, 0,4H), 5,97 – 5,91 (m, 0,6H), 5,09 – 5,06 (m, 0,6H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 0,4H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 0,6H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 0,4H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,13 – 3,00 (m, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 1,8H), 0,98 – 0,92 (m, 3H).

Ejemplo 105. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

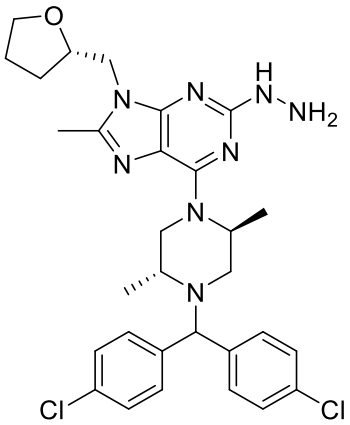


Paso 1: 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 83, 0,463 g, 1,20 mmol), (*S*)-2,6-dicloro-8- metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 0,345 g, 1,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,629 mL, 3,60 mmol) en *n*-BuOH (3,0 mL) se calentó a 85 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, agua y 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0,552 g, 77 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS calculado para $C_{30}H_{34}Cl_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 599,2; se encontró 599,2.

Paso 2: 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



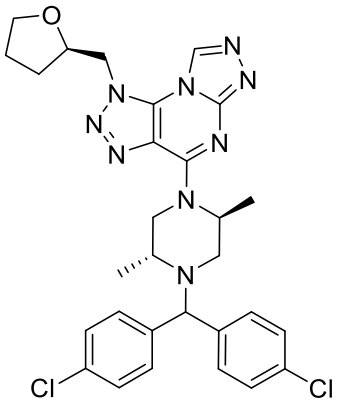
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9-(((*S*) -tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (0,552 g, 0,920 mmol) e hidrato de hidrazina (1,15 ml, 18,5 mmol) en *n*-BuOH (3,45 ml) se

calentó a 120 °C y se agitó durante 20 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, agua y 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,484 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{30}H_{37}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 595,3; se encontró 595,2.

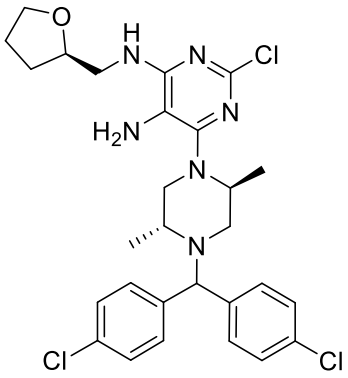
Paso 3: 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (0,484 g, 0,813 mmol), ácido acético (2,33 ml, 40,7 mmol) y trietilo ortoformiato (0,67 ml, 4,07 mmol) se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y y se transfirió lentamente a un embudo de decantación que contenía $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después de la transferencia, la capa acuosa se basificó adicionalmente con 1 M de NaOH a pH = 10. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,288 g, 58 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{31}H_{35}Cl_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 605,2; se encontró 605,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,52 – 9,48 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 4H), 6,25 – 6,18 (m, 0,4H), 5,96 – 5,91 (m, 0,6 H), 5,11 – 5,04 (m, 0,6H), 4,76 – 4,67 (m, 2H), 4,66 – 4,61 (m, 0,4H), 4,59 – 4,51 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 0,6H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 0,4H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,24 – 3,19 (m, 0,4H), 3,18 – 3,14 (m, 0,6H), 2,83 – 2,77 (m, 0,4H), 2,76 – 2,69 (m, 0,6H), 2,59 (s, 1,2H), 2,57 (s, 1,8H), 2,50 – 2,46 (m, 0,6H), 2,45 – 2,41 (m, 0,4H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 1,2 H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 1,8 H), 0,93 – 0,88 (m, 3H).

Ejemplo 106. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina

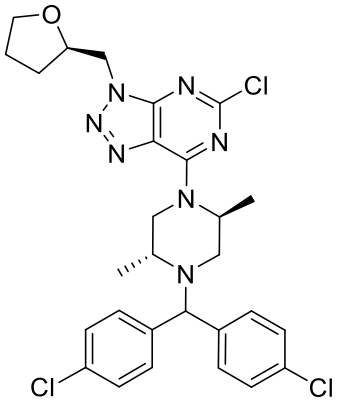


Paso 1: 6-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-N⁴-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina



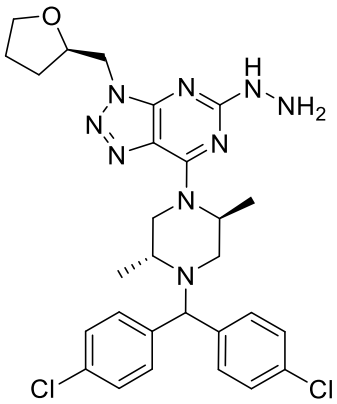
Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-5-nitro-*N*-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-4-amina (Intermedio 84, 0,461 g, 0,760 mmol) en DMF (2,9 ml) se agitó en un baño de agua a ta. Se añadió 4,4'-dipiridilo (12,0 mg, 76,0 µmol), seguido de tetrahidroxidiboro (0,215 g, 2,40 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 min, momento en el que se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}Cl_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 575,2; se encontró 575,3.

Paso 2: 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-N^4-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Paso 1) en THF (1,9 mL), agua (1,9 mL) y ácido acético (0,206 mL, 3,60 mmol) se añadió nitrito de sodio (0,248 g, 3,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó con CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{28}H_{31}Cl_3N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 586,2; se encontró 586,2.

Paso 3: 7-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



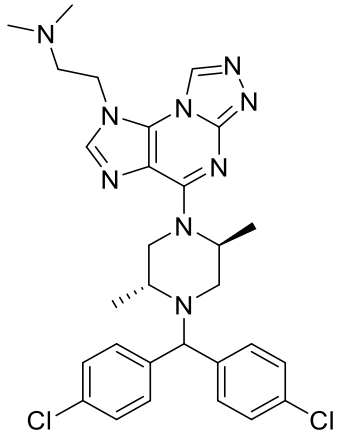
Una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-cloro-3-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (Paso 2), hidrato de hidrazina (0,942 ml, 15,1 mmol) y etanol (2,66 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se inactivó con solución $NaHCO_3$ acuoso sat. y se diluyó con CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa

acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,339 g, 77 % de rendimiento en tres pasos) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{28}H_{34}Cl_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 582,2; se encontró 582,3.

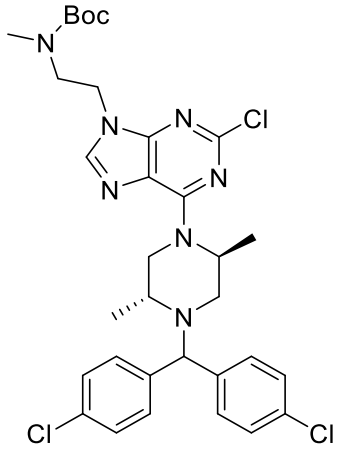
Paso 4: 4-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

Una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (0,339 g, 0,582 mmol), ácido acético (1,72 mL, 30,0 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,500 mL, 3,00 mmol) se calentó a 85 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,178 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}Cl_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 592,2; se encontró 592,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,58 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 4H), 7,43 – 7,38 (m, 4H), 5,93 – 5,90 (m, 0,4H), 5,64 – 5,59 (m, 0,6H) , 5,24 – 5,18 (m, 1H), 5,16 – 5,10 (m, 0,6H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 0,4H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 0,6H), 3,70 – 3,63 (m, 0,4H), 3,62 – 3,49 (m, 2H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 2,89 – 2,84 (m, 0,4 H), 2,79 – 2,74 (m, 0,6 H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,82 – 1,63 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,2 H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 1,8 H), 0,96 – 0,91 (m, 3 H).

Ejemplo 107. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina

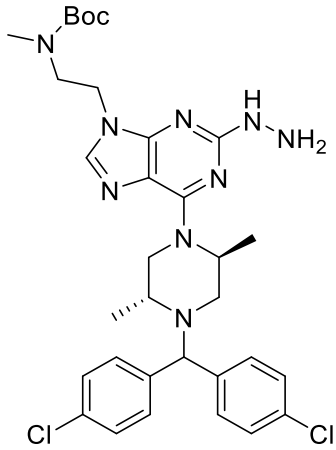


Paso 1: (2-(6-((2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9H-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



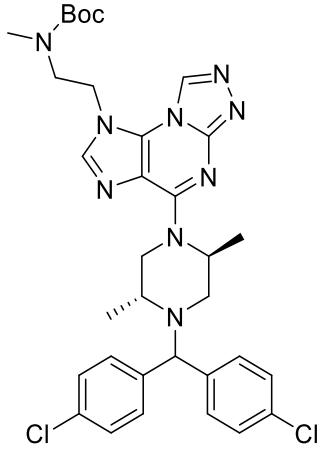
Una mezcla de clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 83, 0,463 g, 1,20 mmol), (2-(2,6-dicloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 51, 0,415 g, 1,20 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,629 ml, 3,60 mmol) en *n*-BuOH (3,00 ml) se calentó a 85 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, agua y 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0,598 g, 76 % de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido naranja. LC-MS calculado para $C_{32}H_{39}Cl_3N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 658,2; se encontró 658,2.

Paso 2: (2-(6-((2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9H-purin- 9-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de 6-*terc*-butilo (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato (0,598 g, 0,907 mmol) e hidrato de hidrazina (1,14 ml, 18,2 mmol) en *n*-BuOH (3,4 ml) se calentó a 120 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con agua y 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,446 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{32}H_{42}Cl_2N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 654,3; se encontró 654,4.

Paso 3: (2-(4-((2S,5R)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-1-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



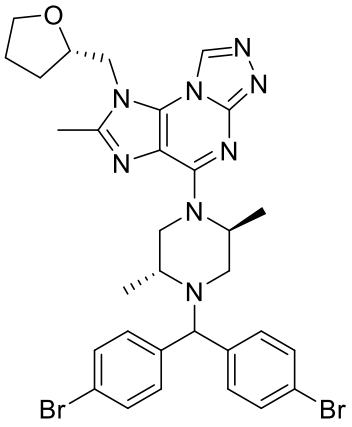
Una mezcla de (2-(6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-9*H*-purin-9-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,446 g, 0,681 mmol), ácido acético (1,95 ml, 34,1 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,567 ml, 3,41 mmol) se agitaron a 95 °C durante 1 h. La reacción se

enfrió a ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con 1 M de NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se concentraron *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0,350 g, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para $C_{33}H_{40}Cl_2N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 664,3; se encontró 664,4.

Paso 4: 2-(4-((2S,5R)-4-(Bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-1-il)-N,N-dimetiletano-1-amina

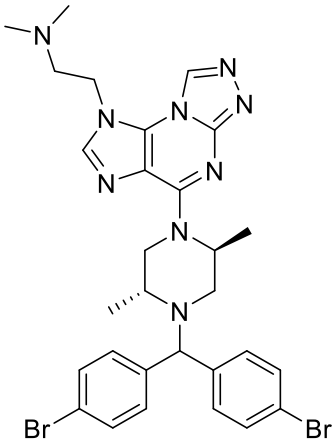
A una mezcla de (2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,350 g, 0,527 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió TFA (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. LA mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se recogió en THF (2,5 mL). Se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 0,393 ml, 5,28 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (0,560 g, 2,64 mmol). Después de 10 min, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con 1 M de NaOH . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron *al vacío*. La mezcla se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir el compuesto del título como su sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{34}Cl_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 578,2; se encontró 578,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,59 (s, 1H), 8,44 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 7,64 – 7,55 (m, 4H), 7,44 – 7,37 (m, 4H), 6,19 – 6,13 (m, 0,4H), 5,93 – 5,84 (m, 0,6H), 5,14 – 5,07 (m, 0,6H), 5,01 – 4,94 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1,4H), 3,94 – 3,84 (m, 0,6H), 3,69 – 3,63 (m, 2,4H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 1,2 H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 1,8 H), 0,94 – 0,88 (m, 3H).

Ejemplo 108. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



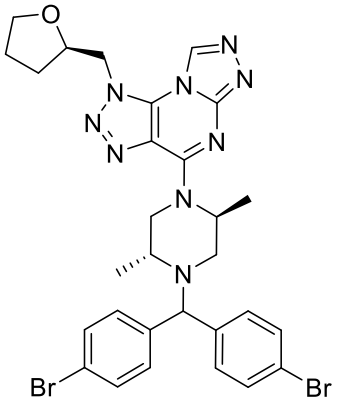
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 105 con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 86) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para $C_{31}H_{35}Br_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 693,1; se encontró 693,1.

Ejemplo 109. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N*,*N*-dimetiletano-1-amina



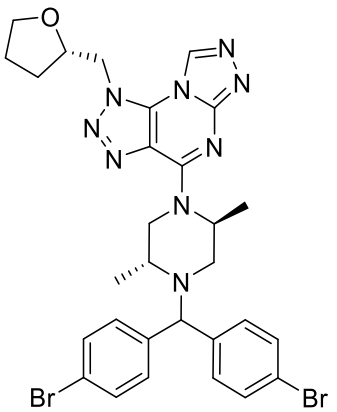
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 107, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 86) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para $C_{29}H_{34}Br_2N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 666,1; se encontró 666,1.

Ejemplo 110. 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 106, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 86) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}Br_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 680,1; se encontró 680,2.

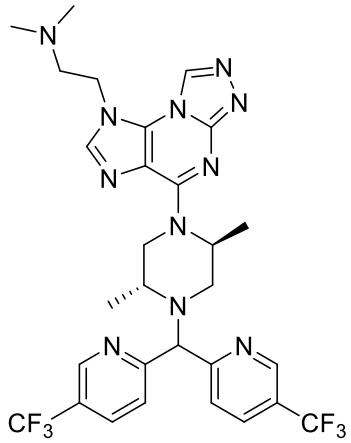
Ejemplo 111: 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 106, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 86) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina, y (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina reemplazando a (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina. LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}Br_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 680,1; se encontró 680,1.

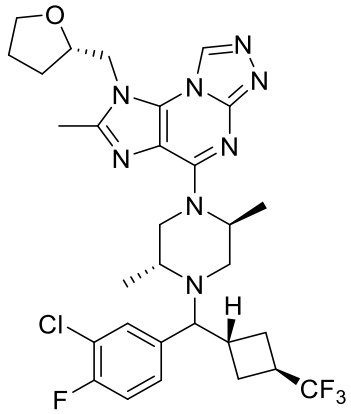
Ejemplo 112. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-

dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 101 y 102, con dihidrocloruro de (2*R*,5*S*)-1-(bis(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 88) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-((4-(trifluorometil)fenil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina. LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}F_6N_{11}$ $(M+H)^+$: m/z = 648,3; se encontró 648,3.

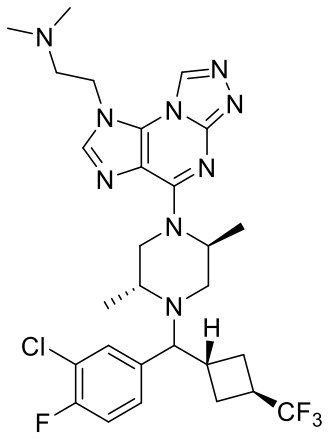
Ejemplo 113. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos para el Ejemplo 44, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 90) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para

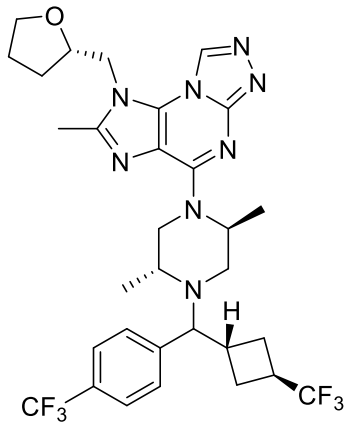
$C_{30}H_{36}ClF_4N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 635,3; se encontró 635,2.

Ejemplo 114: 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((3-cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos para el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 90) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para $C_{28}H_{35}ClF_4N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 608,3; se encontró 608,2.

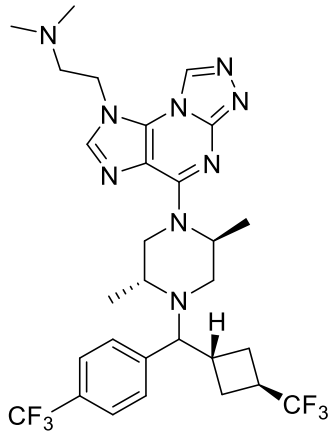
Ejemplo 115. 4-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 43, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-(((*trans*)-3-

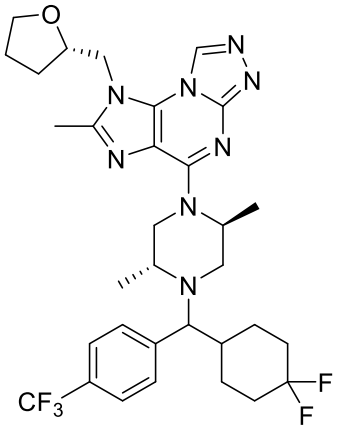
(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina (Intermedio 91) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{31}H_{37}F_6N_8O$ (M+H)+: m/z = 651,3; se encontró 651,3.

Ejemplo 116. 2-(4-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amina



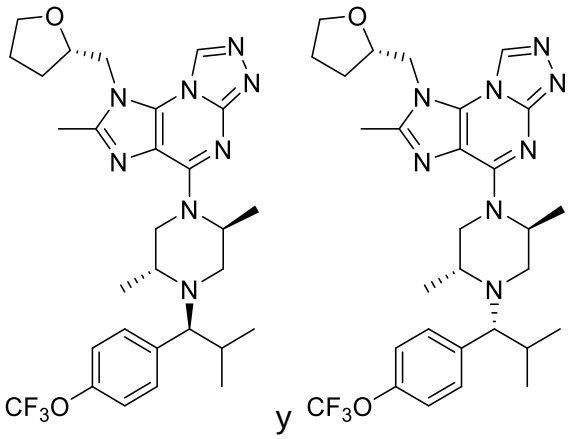
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-2,5-dimetil-1-(((*trans*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina (Intermedio 91) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina. LC-MS calculado para $C_{29}H_{36}F_6N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 624,3; se encontró 624,3.

Ejemplo 117. 4-((2*S*,5*R*)-4-((4,4-Difluorociclohexil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 43, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4,4-difluorociclohexil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 93) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{32}H_{40}F_5N_8O$ (M+H)+: m/z = 647,3; se encontró 647,4.

Ejemplos 118 y 119. 4-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

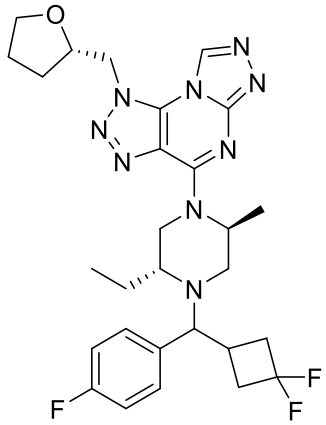


Estos compuestos se prepararon según los procedimientos descritos en los Ejemplos 67 y 68, con 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometoxi) fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 96) reemplazando 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina en el Paso 1.

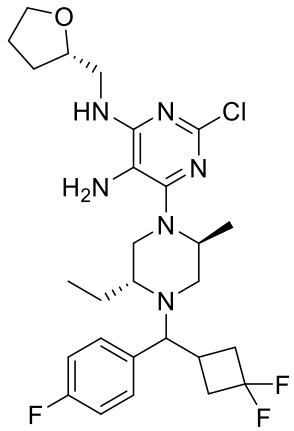
Ejemplo 118: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,148 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 587,3; se encontró 587,4.

Ejemplo 119: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,994 min, LC-MS calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 587,3; se encontró 587,3.

Ejemplo 120. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



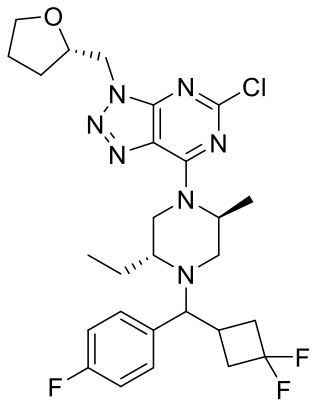
Paso 1: 2-cloro-6-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-N4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina



Una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (50,0 mg, 0,219 mmol, Combi-Blocks, ST-3909) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 97, 79 mg, 0,219 mmol) en MeCN (5 mL) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de agregar *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (191 µL, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (22 mg, 0,219 mmol, BLD Pharmatech, BD48352) y la mezcla de

reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. A una mezcla del residuo bruto en NH_4Cl acuoso saturado (2 ml)/MeOH (2 ml)/THF (2 ml) se añadió hierro (24 mg, 0,438 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{27}H_{37}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 553,3; se encontró 553,4.

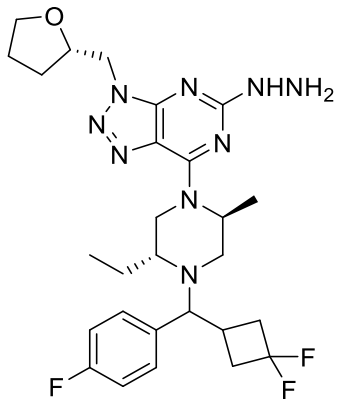
Paso 2. 5-cloro-7-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-N^4-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidina-4,5-diamina (Paso 1) y AcOH (188 µL, 3,28 mmol) en agua (2 mL) y THF (2 mL) se añadió nitrito de sodio (60,0 mg, 0,876 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}ClF_3N_7O$ $(M+H)^+$: m/z =

564,2; se encontró 564,4.

Paso 3. 7-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



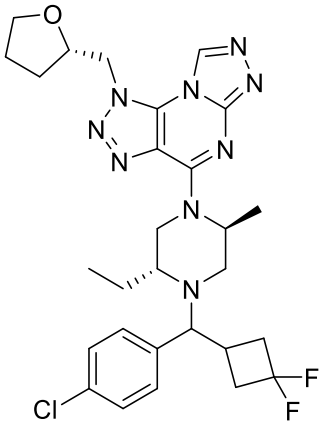
A una mezcla de 5-cloro-7-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-3-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (Paso 2) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió hidrazina (0,25 mL, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, 0–5 % MeOH/CH_2Cl_2) para producir el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. LC-MS calculado para $C_{27}H_{37}F_3N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 560,3; se encontró 560,3.

Paso 4. 4-((2S,5R)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

A una mezcla de 7-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-difluorociclobutil)(4-fluorofenil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-5-hidrazineil-3-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina (Paso 3) en AcOH (2 mL) se añadió ortoformiato de trietilo (97,0 mg, 0,657 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se recogió en acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de

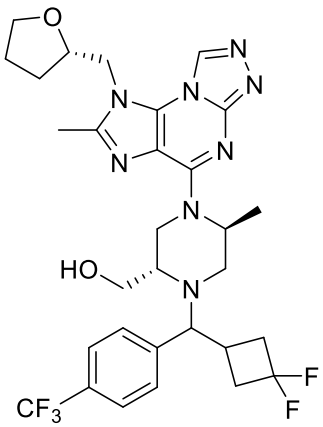
acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el diastereómero principal como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{35}F_3N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 570,3; se encontró 570,4.

Ejemplo 121: 4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina



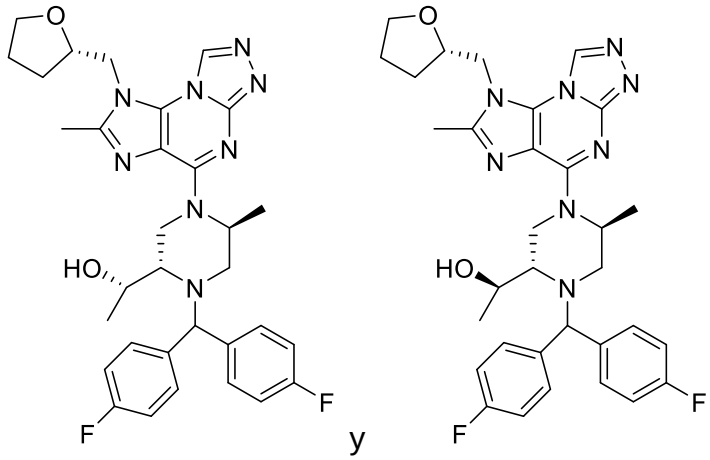
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 120, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 55) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2-etil-5-metilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{28}H_{35}ClF_2N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 586,3; se encontró 586,3.

Ejemplo 122. ((2*S*,5*S*)-1-((3,3-Difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)metanol



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 43, con clorhidrato de ((2*S*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol (Intermedio 99) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{36}F_5N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 635,3; se encontró 635,3.

Ejemplos 123 y 124: (*R*)-1-((2*S*,5*S*)-1-(Bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il) metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)etano-1-ol y (*S*)-1-((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)etano-1-ol



y

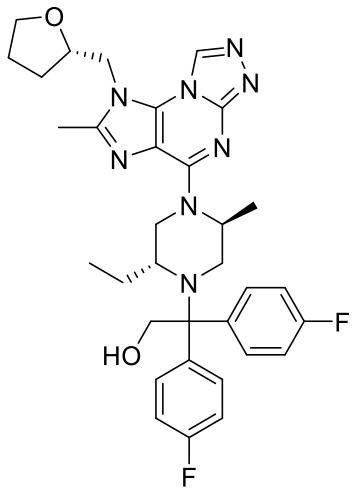
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 105, con clorhidrato de 1-((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-fluorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)etano-1-ol (Intermedio 100) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. En el Paso 3, la mezcla de diastereoisómeros se filtró y purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir cada diastereoisómero como su sal de TFA.

Ejemplo 123: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,45 min, LC-MS calculado para $C_{32}H_{37}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 603,3; se encontró 603,4.

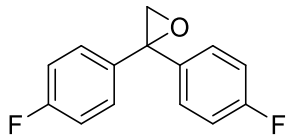
Ejemplo 124: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 1,51 min, LC-MS calculado para $C_{32}H_{37}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 603,3; se encontró 603,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,46 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 4H),

7,22 – 7,13 (m, 4H), 6,19 – 6,11 (m, 0,6H), 6,07 – 6,00 (m, 0,4H) , 5,33 – 5,28 (m, 1H), 5,10 – 5,02 (m, 0,4H), 4,93 – 4,85 (m, 0,6H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,59 – 4,29 (m, 2H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 0,6H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 1,4H), 3,29 – 3,23 (m, 0,4H), 3,23 – 3,15 (m, 0,6H), 2,67 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 1,2H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 1,8H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 1,2 H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 1,8 H).

Ejemplo 125. 2-((2*R*,5*S*)-2-Etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina-4-il)piperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol



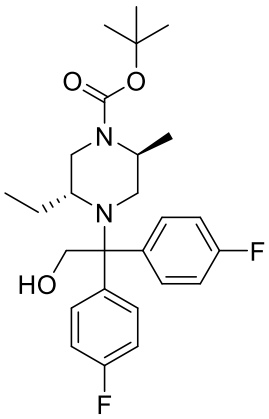
Paso 1. 2,2-bis(4-fluorofenil)oxirano



Se añadió yoduro de trimetilsulfonio (1,22 g, 6,0 mmol) a una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 0,240 g, 6,0 mmol) en DMSO seco (10 ml) y THF (7 ml) y la mezcla de reacción se dejó reposar. agitar durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de bis(4-fluorofenil)metanona (0,655 g, 3,0 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 h y se dejó agitar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el

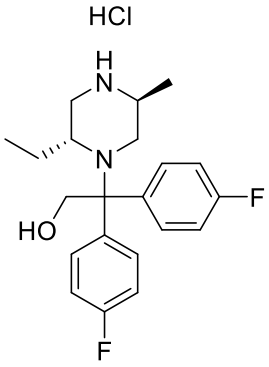
producto deseado como un aceite transparente. LC-MS calculado para $C_{14}H_{11}F_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 233,1; se encontró 233,2.

Paso 2. (2S,5R)-4-(1,1-bis(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (2*S*,5*R*)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 25, 46 mg, 0,20 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió 2,2-bis(4-fluorofenil)oxirano (140 mg, 0,60 mmol) y LiCl (51 mg, 1,2 mmol) a ta, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{26}H_{35}F_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 461,3; se encontró 461,3.

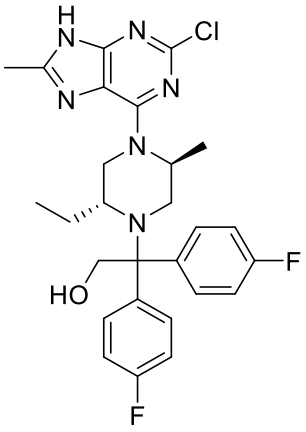
Paso 3. Clorhidrato de 2-((2R,5S)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol



A una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-(1,1-bis(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-etil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butil (Paso 2) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añadió

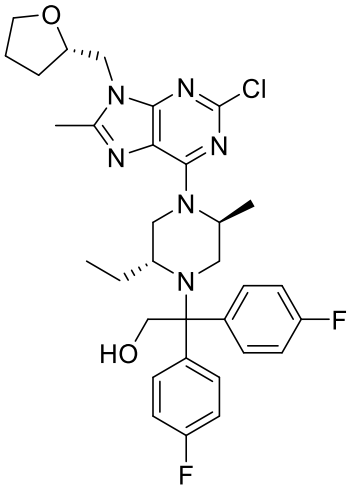
una solución 4 molar de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el material bruto se utilizó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 361,2; se encontró 361,3.

Paso 4. 2-((2R,5S)-4-(2-Cloro-8-metil-9H-purin-6-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etano-1-ol



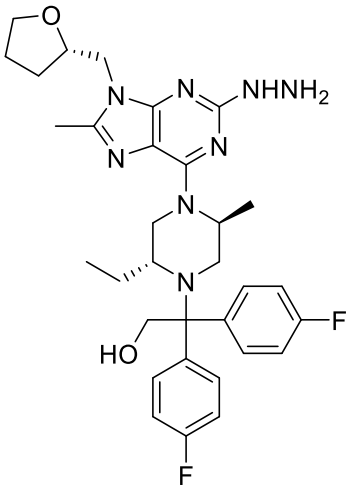
A una mezcla de 2,6-dicloro-8-metilpurina (45 mg, 0,22 mmol, PharmaBlock PB02898) y clorhidrato de 2-((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol (Paso 3) en MeCN (2,0 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (88 uL, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido ceroso amarillo claro. LC-MS calculado para $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 527,2; se encontró 527,2.

Paso 5. 2-((2R,5S)-4-(2-Cloro-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purin-6-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etano-1-ol



A una mezcla de 2-((2*R*,5*S*)-4-(2-cloro-8-metil-9*H*-purin-6-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etano-1-ol (Paso 4) y carbonato de cesio (195 mg, 0,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metil (Intermedio 22, 72 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con LiCl acuoso (5 % m/v) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se usó para el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para $C_{32}H_{38}ClF_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 611,3; se encontró 611,3.

Paso 6. 2-((2R,5S)-2-Etil-4-(2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purin-6-il)-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etano-1-ol



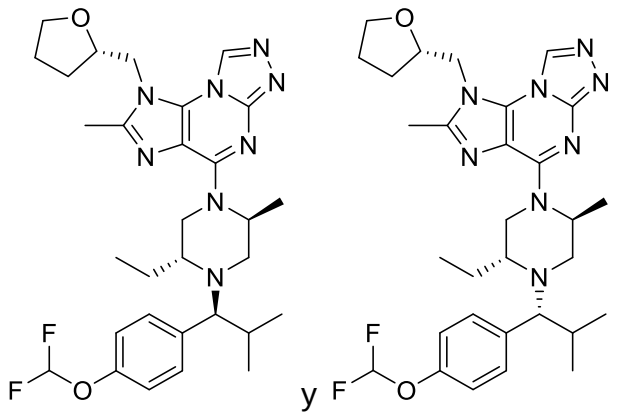
A una mezcla de 2-((2*R*,5*S*)-4-(2-cloro-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purin-6-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol

(Paso 5), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (6,4 mg, 0,0075 mmol) y carbonato de cesio (244 mg, 0,75 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (0,75 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{32}H_{41}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 607,3; se encontró 607,4.

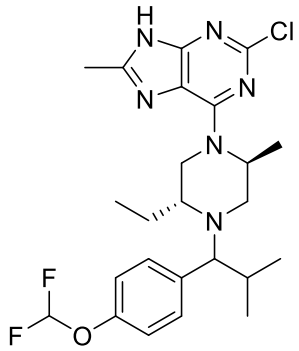
Paso 7. 2-((2R,5S)-2-Etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-4-il)piperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol

Una mezcla de 2-((2*R*,5*S*)-2-etil-4-(2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purin-6- il)-5-metilpiperazin-1-il)-2,2-bis(4-fluorofenil)etan-1-ol (Paso 6), ortoformiato de trietilo (250 µL, 1,5 mmol) y AcOH (8,6 µL, 0,15 mmol) se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{33}H_{39}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 617,3; se encontró 617,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,48 (s, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,20 – 7,08 (m, 4H), 6,23 – 5,57 (m, 2H), 4,98 – 4,63 (m, 2H), 4,61 – 4,43 (m, 1H), 4,20 – 3,91 (m, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 1H), 3,64 – 3,20 (m, 4H), 3,05 – 2,88 (m, 1H), 2,88 – 2,64 (m, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 3H), 2,47 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,55 – 1,33 (m, 2H), 1,22 – 1,02 (m, 3H), 0,90 – 0,80 (m, 3H).

Ejemplos 126 y 127. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina

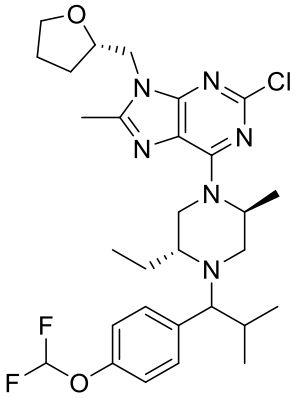


Paso 1: 2-cloro-6-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-8-metil-9H-purina



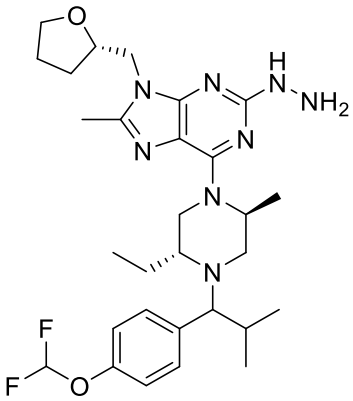
A una mezcla de 2,6-dicloro-8-metil-9*H*-purina (36,4 mg, 0,18 mmol, PharmaBlock PB02898) y clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-etil-5-metilpiperazina (Intermedio 102, 53 mg, 0,16 mmol) en MeCN (2,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (71 uL, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2, EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereómeros. LC-MS calculado para $C_{24}H_{32}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; se encontró 493,2.

Paso 2: 2-cloro-6-((2S,5R)-4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-8-metil-9*H*-purina (Paso 1) y carbonato de cesio (159 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se añadió metanosulfonato de (*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo (Intermedio 22, 59 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se usó para el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para $C_{29}H_{40}ClF_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 577,3; se encontró 577,3.

Paso 3: 6-((2S,5R)-4-(1-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purina



A una mezcla de 2-cloro-6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 2), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (7,0 mg, 0,0082 mmol) y carbonato de cesio (266 mg, 0,82 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (0,82 mL, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante

30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{29}H_{43}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 573,4; se encontró 573,4.

Paso 4: 4-((2S,5R)-4-((S)-1-(4-(Difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina y 4-((2S,5R)-4-((R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purina

Una mezcla de 6-((2*S*,5*R*)-4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpropil)-5-etil-2-metilpiperazin-1-il)-2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Paso 3) en AcOH (0,090 ml, 0,16 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,27 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para producir cada diastereómero como su sal TFA.

Ejemplo 126: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,23 min, LCMS calculado para $C_{30}H_{41}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 583,3; se encontró 583,4.

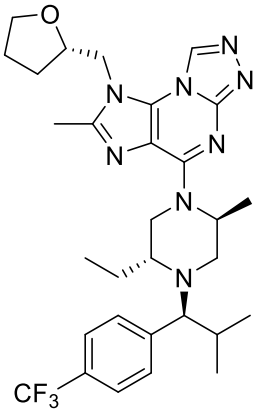
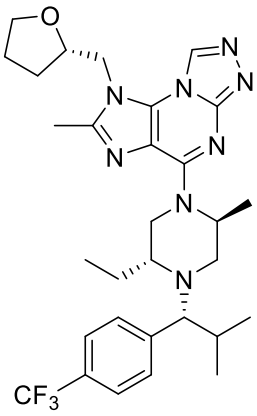
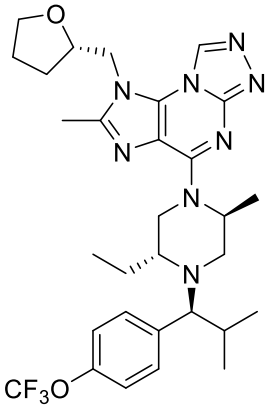
Ejemplo 127: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,31 min, LCMS calculado para $C_{30}H_{41}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 583,3; se encontró 583,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,51 – 9,45 (m, 1H), 7,45 – 7,00 (m, 5H), 6,27 – 6,04 (m, 1H), 5,03 – 4,88 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 1H) , 4,64 – 4,44 (m, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 1H), 3,88 – 3,65 (m, 0,6H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1,4H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,19 – 3,00 (m, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 4H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 1H)), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,29 (m, 5H), 1,08 – 0,92 (m, 3H), 0,83 – 0,64 (m, 6H).

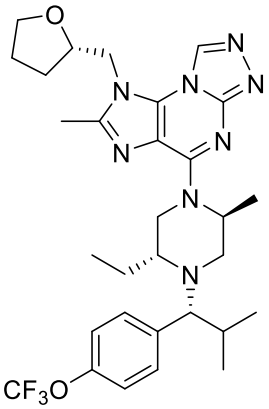
Ejemplo 128-131.

Los Ejemplos 128-131 de la **Tabla 7** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en los Ejemplos 126 y 127 usando el material

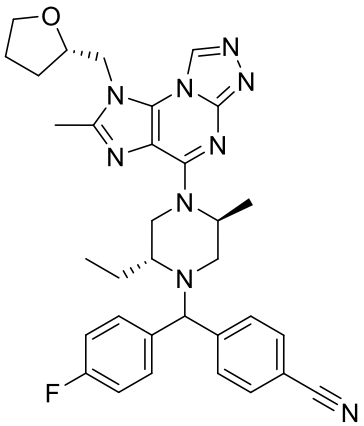
de partida de ácido carboxílico indicado como se describe en el **Intermedio 101**.

Tabla 7.

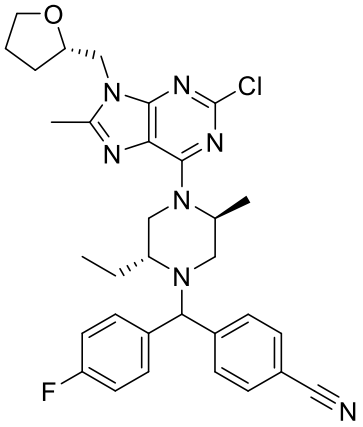
Ej.	**Nombre**	**Estructura**	**Material de partida de ácido carboxílico**	**Datos analíticos**
128 y 129	4-((2*S*,5*R*)-5-Etil-2-metil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-5-Etil-2-metil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina	 y 	ácido 4-(trifluorometil)benzoico	Ejemplo 128: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,51 min, LCMS $[M+H]^+$: se encontró 585,4. Ejemplo 129: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,58 min, LCMS $[M+H]^+$: se encontró 585,3.
130 y 131	4-((2*S*,5*R*)-5-etil-2-metil-4-((*S*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-		ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico	Ejemplo 130: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,47 min, LCMS $[M+H]^+$: se encontró 601,4.

Ej.	Nombre	Estructura	Material de partida de ácido carboxílico	Datos analíticos
	[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-5-etil-2-metil-4-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)piperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina	y 		Ejemplo 131: Tiempo de retención en LCMS t_r = 1,55 min, LCMS $[M+H]^+$: se encontró 601,4.

Ejemplo 132. 4-(((2*R*,5*S*)-2-Etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo

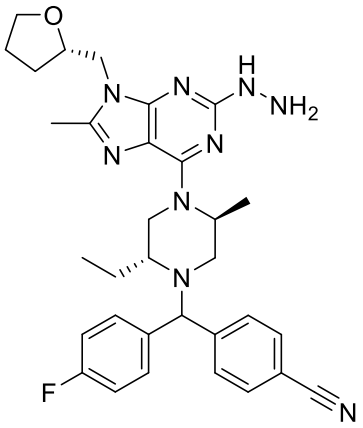


Paso 1: 4-(((2R,5S)-4-(2-Cloro-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purin-6-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo



A una mezcla de (*S*)-2,6-dicloro-8-metil-9-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purina (Intermedio 41, 48,6 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de 4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (Intermedio 106, 54,0 mg, 0,16 mmol) en MeCN (1,5 mL) se añadió carbonato de potasio (44,2 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró *al vacío*. El material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{32}H_{36}ClFN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 588,3; se encontró 588,3.

Paso 2: 4-(((2R,5S)-2-Etil-4-(2-hidrazineil-8-metil-9-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purin-6-il)-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo



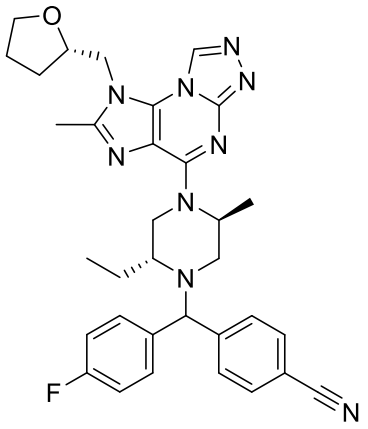
A una mezcla de 4-((2*R*,5*S*)-4-(2-cloro-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purin-6-il)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (Paso 1), metanosulfonato(2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (6,8 mg, 0,008 mmol) y carbonato de cesio (293,2 mg, 0,90 mmol) se añadió una solución 1 molar de hidrazina en THF (0,90 ml, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después

de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ en un cartucho de tiol SiliaPrep SPE (SiliCycle SPE-R51030B-06P). El filtrado se concentró y el material bruto obtenido se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{32}H_{39}FN_9O(M+H)^+$: m/z = 584,3; se encontró 584,3.

Paso 3: 4-(((2R,5S)-2-Etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]purin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo

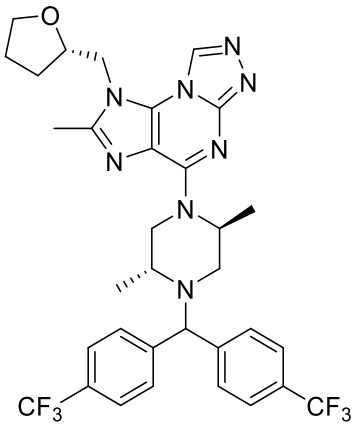
A una mezcla de 4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-4-(2-hidrazineil-8-metil-9-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-9*H*-purin-6-il)-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (Paso 2) en AcOH (0,010 mL, 0,16 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (0,26 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para $C_{33}H_{37}FN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 594,3; se encontró 594,4.

Ejemplo 133. 4-(((2*R*,5*S*)-2-Etil-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo



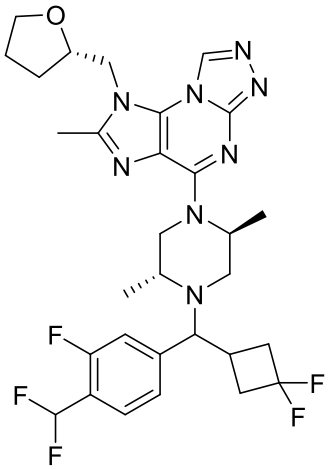
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 132, con clorhidrato de 4-(((2*R*,5*S*)-2-etil-5-metilpiperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (Intermedio 107) reemplazando al Intermedio 106. LC-MS calculado para $C_{21}H_{25}FN_3$ $(M+H)^+$: m/z = 338,2; se encontró 338,2. LCMS calculado para $C_{33}H_{37}FN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 594,3; se encontró 594,4.

Ejemplo 134: 4-((2*S*,5*R*)-4-(Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 19, con 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina (Intermedio 109) reemplazando 6-((2*S*,5*R*)-4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-cloro-8-metil-9*H*-purina en el Paso 1. LCMS calculado para $C_{33}H_{35}F_6N_8O(M+H)^+$: m/z = 673,3; se encontró 673,3.

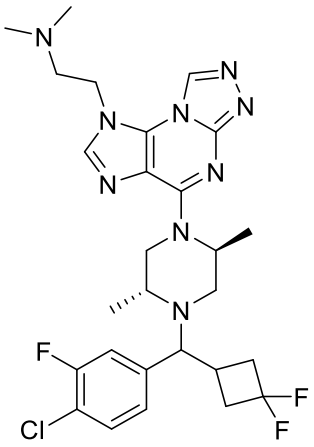
Ejemplo 135. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3,3-Difluorociclobutil)(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 81, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 110)

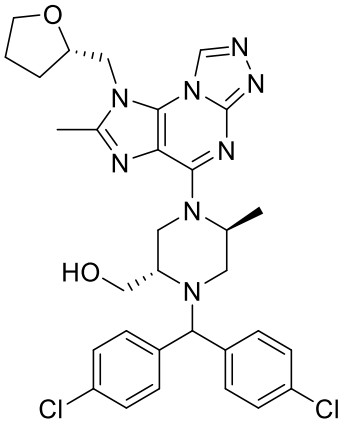
reemplazando el clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{30}H_{36}F_5N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 619,3; se encontró 619,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de rotámeros) δ 9,49 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,50 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,09 (m, 1H), 6,17 – 6,01 (m, 0,5H), 5,87 – 5,70 (m, 0,5H), 4,99 – 4,83 (m, 0,5H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1,5H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,82 – 3,30 (m, 4H), 3,16 – 2,98 (m, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,75 – 2,51 (m, 5H), 2,47 – 2,31 (m, 1H), 2,30 – 2,09 (m, 2H)), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,54 – 1,28 (m, 3H), 1,04 – 0,86 (m, 3H).

Ejemplo 136. 2-(4-((2*S*,5*R*)-4-((4-Cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-1-il)-*N,N*-dimetiletano-1-amino



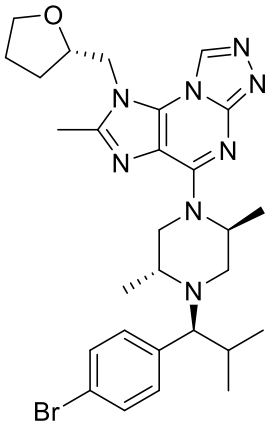
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 64, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 48) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclobutil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}ClF_3N_9$ $(M+H)^+$: m/z = 576,3; se encontró 576,3.

Ejemplo 137. ((2*S*,5*S*)-1-(Bis(4-clorofenil)metil)-5-metil-4-(2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purin-4-il)piperazin-2-il)metanol

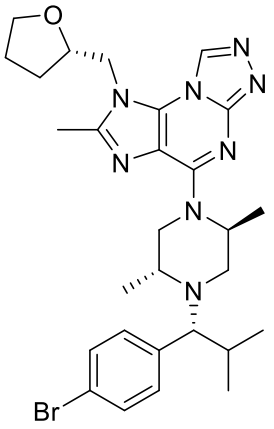


Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 105, con clorhidrato de ((2*S*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-5-metilpiperazin-2-il)metanol (Intermedio 111) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{31}H_{35}Cl_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 621,2; se encontró 621,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 9,49 (s, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 4H), 6,25 – 6,15 (m, 0,5H), 6,04 – 5,96 (m, 0,5H) , 5,08 – 4,96 (m, 2H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 0,5H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 3,59 – 3,45 (m, 2,5H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 3H), 2,50 – 2,41 (m, 1H)), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H) , 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

Ejemplos 138 y 139. 4-((2*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-(4-Bromofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina y 4-((2*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



y

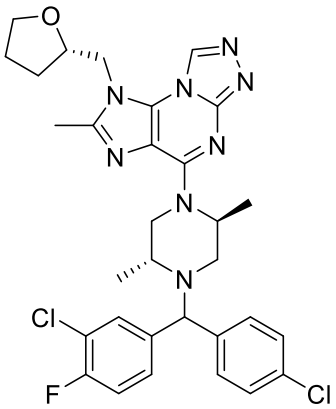


Estos compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 46 y 47, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 112) reemplazando clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3,3-difluorociclobutil)(3,4-difluorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1.

Ejemplo 138: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 2,034 min, LC-MS calculado para $C_{28}H_{38}BrN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 581,2; se encontró 581,3.

Ejemplo 139: Tiempo de retención en LC-MS t_r = 2,156 min, LC-MS calculado para $C_{28}H_{38}BrN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 581,2; se encontró 581,3.

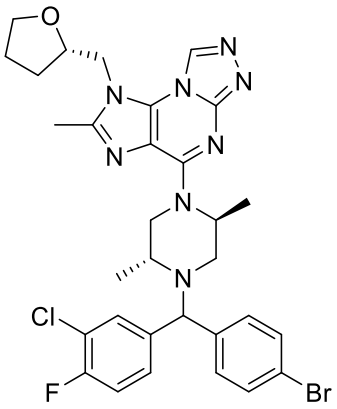
Ejemplo 140. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 105, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 114) reemplazando el clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. El diastereómero principal se aisló como un estereoisómero único como su sal

TFA. LC-MS calculado para $C_{31}H_{34}Cl_2FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 623,2; se encontró 623,2.

Ejemplo 141. 4-((2*S*,5*R*)-4-((3-Cloro-4-fluorofenil)(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil-1-(((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]purina



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 105, con clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-bromofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina (Intermedio 115) reemplazando el clorhidrato de (2*R*,5*S*)-1-(bis(4-clorofenil)metil)-2,5-dimetilpiperazina en el Paso 1. El diastereómero principal se aisló como un estereoisómero único como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{31}H_{34}BrClFN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 667,2; se encontró 667,2.

Ejemplo A. Ensayos de inhibición de DGKα y DGKζ in vitro

Las reacciones bioquímicas de DGKα y DGKζ se realizaron utilizando enzimas recombinantes humanas marcadas con His (Signal Chem, DGKα, #D21-10BH; DGKζ, #D30-10H)) y sustrato lipídico DLG (dilauroil-sn-glicerol) (Signal Chem, # D430-59). El ensayo ADP-Glo se realizó usando el kit de ensayo de quinasa ADP-Glo™ (Promega, #V9104). Las reacciones se llevaron a cabo en tampón de ensayo que contenía Tris 40 mM, pH 7,5, CHAPS al 0,1 %, Prionex al 0,1 %, NaCl 40 mM, $MgCl_2$ 5 mM, $CaCl_2$ 1 mM y DTT 1 mM. Las reacciones de DGKα contenían DGKα 0,1 nM, ATP 50 µM y DLG 20 µM. Y las reacciones de DGKζ contenían DGKζ 0,4 nM, ATP 30 µM y DLG 20 µM.

Para los estudios de inhibición del compuesto, se añadieron 40 nL del compuesto de ensayo en DMSO a pocillos de placas de poliestireno blanco en

formato de 384 pocillos (Greiner, núm. 784075) o de 1536 pocillos (Greiner, núm. 782075). Los compuestos se añadieron con una concentración máxima de 2 mM con series de dilución triple de 11 puntos. La solución enzimática (que contiene 2x concentración de enzima DGK en 1x tampón de ensayo) se añadió a la placa en 2 µL/pocillo de volumen, seguida de 2 µL/pocillo de solución de sustrato (contiene 2x concentración de sustrato ATP y DLG en 1x tampón de ensayo). A continuación, las placas se centrifugaron durante 1 min a 1200 RPM y se sellaron o taparon. Por lo tanto, para un volumen de reacción de 4 µL, los compuestos de prueba se diluyeron 100x hasta la concentración máxima final de 20 µM. Después de 90 minutos de incubación, las reacciones se extinguieron mediante la adición de 2 µl/pocillo de reactivo Promega ADP-Glo, seguido de centrifugación y tapado. Después de 60 min de incubación, se añadió 2 µl/pocillo de reactivo de detección de quinasa Promega, las placas se centrifugaron y se incubaron durante 30 min. Luego, las placas se leyeron utilizando el método de luminiscencia en un lector de placas BMG PHERAstar FSX. Se calculó el porcentaje de inhibición y se determinaron las IC50 utilizando un ajuste de 4 parámetros en Genedata Screener. Se utilizó el dispensador acústico Labcyte Echo para la adición de compuestos y el manipulador de líquidos Formulatrix Tempest para todas las dispensaciones de reactivos.

Tabla A.

Ejemplo	**DGKα IC50 (nM)**	**DGKζ IC50 (nM)**
1	+	++
2	+	+++
3	+	+++
4	+	+++
5	+	++++
6	+	++++
7	+	++++
8	+	+++
9	+	+++
10	+	++++
11	+	++++
12	+	++++

Ejemplo	DGKα IC50 (nM)	DGKζ IC50 (nM)
13	+	++
14	+	+
15	++	+
16	+	+
17	+	++
18	+	+
19	+	+
20	+	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	+	++
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	+	+
33	+	+
34	+	+
35	+	+
36	+	+
37	+	+
38	+	+
39	+	+
40	+	+
41	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+	+

Ejemplo	DGKα IC50 (nM)	DGKζ IC50 (nM)
45	+	+
46	+	+
47	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	+	+
70	+	+
71	+	+
72	+	+
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+	+

Ejemplo	DGKα IC50 (nM)	DGKζ IC50 (nM)
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	+	++
81	+	+
82	+	+
83	+	+
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	+	+

Ejemplo	DGKα IC50 (nM)	DGKζ IC50 (nM)
109	+	+
110	+	+
111	+	+
112	+	+
113	+	+
114	+	+
115	+	+
116	+	+
117	+	+
118	+	+
119	+	+
120	+	+
121	+	+
122	+	+
123	+	+
124	+	+
125	+	+
126	+	+
127	+	+
128	+	+
129	+	+
130	+	+
131	+	+
132	+	+
133	+	+
134	+	+
135	+	+
136	+	+
137	+	+
138	+	+
139	+	+
140	+	+

Ejemplo	DGKα IC50 (nM)	DGKζ IC50 (nM)
141	+	+

+ se refiere a IC_{50} de ≤ 20 nM

++ se refiere a IC_{50} de > 20 nM a ≤ 200 nM

+++ se refiere a IC_{50} de > 200 nM a ≤ 2000 nM

++++ se refiere a > 2000 nM

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada una de las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, que se citan en la presente solicitud se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.