MODULADORES DE IL-17A DE IMIDAZOTRIAZINA Y USOS DE ESTOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La familia IL-17 consiste en seis citocinas (IL-17A a IL-17F). La interleucina-17A (IL-17A) es una citocina proinflamatoria establecida, que está implicada en la inducción de IL-6, IL-8, G-CSF, TNF-α, IL-1β, PGE2, e IFN-γ, así como numerosas quimiocinas y otros efectores. La IL-17A puede formar homodímeros o heterodímeros con su miembro de la familia, la IL-17F y puede unirse a ambos receptores de IL-17, IL-17 RA e IL-17 RC, para mediar la señalización. La IL-17A es una citocina patológica importante expresada por las células Th17, que están implicadas en la patología de la inflamación y la autoinmunidad y también las células T CD8+, células γδ, células NK, células NKT, macrófagos y células dendríticas. Además, la IL-17A y la Th17 son necesarias para la defensa contra varios microbios a pesar de su participación en la inflamación y trastornos autoinmunitarios. Además, la IL-17A puede actuar en cooperación con otras citocinas inflamatorias tales como TNF-α, IFN-γ, e IL-1β para mediar efectos proinflamatorios.

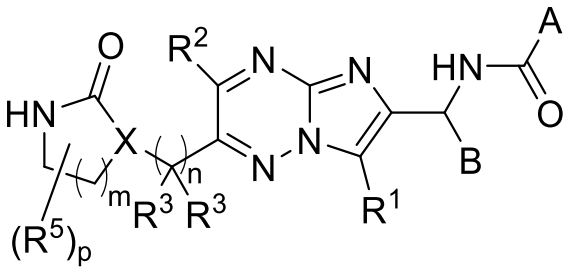
Hasta la fecha, existen algunos productos biológicos (Secukinumab e Ixekizumab) que han sido aprobados para modular la IL-17A para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como psoriasis, espondilitis

anquilosante, y artritis psoriásica. Estos tratamientos requieren inyección a un paciente ya que no son fácilmente absorbidos por el intestino cuando se ingieren por vía oral. Además, estos tratamientos biológicos aprobados tienen un alto costo de entrada para los pacientes, lo que limita la disponibilidad a la población de pacientes que los necesita.

Hay unos pocos moduladores de la molécula pequeña de IL-17A que han sido aprobados para la administración oral. Sin embargo, aunque estos tienen la comodidad de administración oral y un menor costo de entrada para los pacientes, carecen de la eficacia de los productos biológicos aprobados. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar moduladores potentes de la molécula pequeña de IL-17A para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y otros trastornos asociados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I'):



(I');

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

X se selecciona de CR^4 o N;

A se selecciona de (a) y (b):

(a) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN;

(b) $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), $-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$,

$-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, -

$S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno,$-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN;

cada R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

cada R" se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido

con uno o más de halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

B se selecciona de $-C(R^6)_3$ y carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN;

cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii), y (iii):

(i) hidrógeno, halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, -CN;

(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, -

SR^{13}, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{14})$, -CN;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, -

$S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{1A5}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN;

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN, carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, el carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10

miembros, y alquilo C_{1-6}, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10}, carbociclo C_{3-10}-(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10}-(haloalquilo C_{1-6}), heterociclo de 3 a 10 miembros, heterociclo(alquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros, y heterociclo(haloalquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros;

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, $-CN$; y

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y $-CN$;

o dos R^5 se toman junto con los átomos a los que están conectados, se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$,

$-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, -CN, alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, el alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN;

o R^4 y una R^5 puede juntarse para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, -CN;

R^{11}, R^{11A}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15A}, R^{16}, R^{17}, R^{17A}, R^{18A}, R^{19A}, y R^{20A} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN;

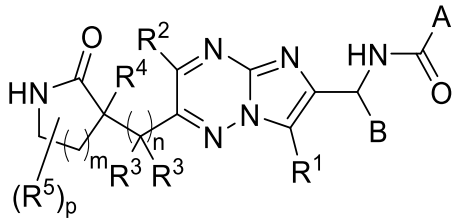
m se selecciona de 1, 2, y 3;

n se selecciona de 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; y

z se selecciona de 0, 1, y 2.

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I):



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), $-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente

sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN;

cada R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

cada R" se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN;

cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii), y (iii):

(i) halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, -

$N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, -CN;

(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$,

$-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{14})$, -CN;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, - $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10

miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN;

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, -

$N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, -

$N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15A}, R^{16}, R^{17}, R^{18A}, y R^{19A} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN;

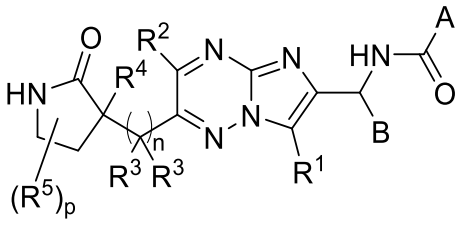
m se selecciona de 1, 2, y 3;

n se selecciona de 1 y 2;

p se selecciona de 1, 2, 3 y 4; y

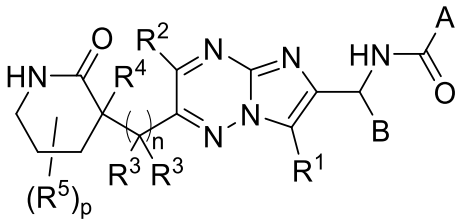
z se selecciona de 0, 1, y 2.

En ciertas modalidades, la Fórmula (I'), Fórmula (I), o Fórmula (II), está representada por la estructura de la Fórmula (II-a):



(II-a).

En ciertas modalidades, la Fórmula (I'), Fórmula (I), o Fórmula (II), está representada por la estructura de la Fórmula (II-b):



(II-b).

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de la Fórmula (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la IL-17A en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un

compuesto o sal de la Fórmula (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b) o una composición farmacéutica de este.

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o sal de la Fórmula (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, la enfermedad o afección inflamatoria se selecciona de psoriasis en placas, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, artritis reumatoide, psoriasis palmoplantar, espondiloartritis, y uveítis no infecciosa.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, las patentes y las solicitudes de patentes mencionadas en esta especificación se incorporan en la presente como referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para incorporarse como referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y las estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos de esta manera.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica al que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones referidas en la presente se incorporan como referencia.

Como se usa en la especificación y las reivindicaciones, la forma singular “un”, “una” y “el” incluye referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

“Alquilo” se refiere a un radical monovalente de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y preferentemente que tiene de uno a doce átomos de carbono *es decir*, alquilo C_1-C_{12}). El

alquilo se une al resto de la molécula a través de un enlace simple. En ciertas modalidades, un alquilo comprende uno a doce átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_{12}). En ciertas modalidades, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_8). En otras modalidades, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_5). En otras modalidades, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_4). En otras modalidades, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_3). En otras modalidades, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_2). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (*es decir*, alquilo C_1). En otras modalidades, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_5-C_{15}). En otras modalidades, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_5-C_8). En otras modalidades, un alquilo comprende dos a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_2-C_5). En otras modalidades, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_3-C_5). Por ejemplo, el grupo alquilo puede unirse al resto de la molécula por una única unión, tal como metilo, etilo, 1-propil (*n*-propilo), 1-metiletil (*iso*-propilo), 1-butil (*n*-butilo), 1-metilpropil (sec-butilo), 2-metilpropil (iso-butilo), 1,1-dimetiletil (*terc*-butilo), 1-pentil (n-pentilo), y lo similar.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y preferentemente que tiene de dos a doce átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_{12}). En ciertas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_8). En ciertas modalidades, un alquenilo comprende de dos a seis átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_6). En otras modalidades, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_4). El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo (*es decir*, vinilo), prop-1-enilo (*es decir*, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y lo similar.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y preferentemente que tiene de dos a doce átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C_2-C_{12}). En ciertas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C_2-C_8). En otras modalidades, un alquinilo comprende de dos a seis átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C_2-C_6). En otras modalidades, un alquinilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C_2-C_4). El alquinilo está unido al resto de

la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y lo similar.

"Alquileno" se relaciona con una cadena de hidrocarburos divalente recta que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y preferentemente tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, y lo similar. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical son a través de los carbonos terminales, respectivamente. La cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente. En ciertas modalidades, un alquileno comprende de uno a diez átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_1-C_{10}). En ciertas modalidades, un alquileno comprende de uno a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_1-C_8). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_1-C_5). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_1-C_4). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a tres átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_1-C_3). En otras modalidades, un alquileno comprende uno a dos átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_1-C_2). En otras

modalidades, un alquileno comprende un átomo de carbono (*es decir*, alquileno C_1). En otras modalidades, un alquileno comprende cinco a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_5-C_8). En otras modalidades, un alquileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_2-C_5). En otras modalidades, un alquileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquileno C_3-C_5).

"Alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente recta que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y preferentemente tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical son a través de los carbonos terminales respectivamente. La cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes tales como aquellos sustituyentes descritos en la presente. En ciertas modalidades, un alquenileno comprende de dos a diez átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_2-C_{10}). En ciertas modalidades, un alquenileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_2-C_8). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_2-C_5). En otras

modalidades, un alquenileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_2-C_4). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a tres átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_2-C_3). En otras modalidades, un alquenileno comprende dos átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_2). En otras modalidades, un alquenileno comprende cinco a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_5-C_8). En otras modalidades, un alquenileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquenileno C_3-C_5).

"Alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente recta que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y preferentemente tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical son a través de los carbonos terminales respectivamente. La cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente. En ciertas modalidades, un alquinileno comprende de dos a diez átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_2-C_{10}). En ciertas modalidades, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos

de carbono (*es decir*, alquinileno C_2-C_8). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_2-C_5). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_2-C_4). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_2-C_3). En otras modalidades, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_2). En otras modalidades, un alquinileno comprende cinco a ocho átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_5-C_8). En otras modalidades, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (*es decir*, alquinileno C_3-C_5).

El término "C_{x-y}" cuando se usa junto con una porción química, tal como alquilo, alquenilo, o alquinilo pretende incluir grupos que contienen de carbonos x a y en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6}" se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena ramificada y alquilo de cadena lineal que contienen de 1 a 6 carbonos. El término alquileno C_{x-y} - se refiere a una cadena de alquileno sustituida o no sustituida con carbonos de x a y en la cadena de alquileno. Por ejemplo, -alquileno C_{1-6}- puede seleccionarse de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

Los términos “alquenilo C_{x-y}” y “alquinilo C_{x-y}” se refiere a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente. El término alquenileno C_{x-y}- se refiere a una cadena de alquenileno sustituida o no sustituida con carbonos de x a y en la cadena de alquenileno. Por ejemplo, -alquileno C_{2-6}- se puede seleccionar de etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Una cadena de alquenileno puede tener un enlace doble o más de un enlace doble en la cadena de alquenileno. El término alquinileno C_{x-y}- se refiere a una cadena de alquinileno sustituida o no sustituida con carbonos de x a y en la cadena de alquinileno. Por ejemplo, -alquinileno C_{2-6}- se puede seleccionar de etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Una cadena de alquinileno puede tener un enlace triple o más de un enlace triple en la cadena de alquinileno.

El término “carbociclo”, como se usa en la presente, se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático en el que cada átomo del anillo es carbono. El carbociclo incluye anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros y anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Los carbociclos

bicíclicos pueden ser sistemas de anillo fusionado, en puente o espiro. En algunas modalidades, el carbocilo es un arilo. En algunas modalidades, el carbociclo es un cicloalquilo. En algunas modalidades, el carbociclo es un cicloalquenilo. En una modalidad ilustrativa, un anillo aromático, p. ej., fenilo, puede fusionarse a un anillo saturado o insaturado, p. ej., ciclohexano, ciclopentano, o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluyen en la definición de carbocíclico. Los carbociclos ilustrativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo, indanilo y naftilo. El carbociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico totalmente saturado estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluyen sistemas de anillos fusionados o en puente, y preferentemente que tienen de tres a doce átomos de carbono (*es decir*, cicloalquilo C_{3-12}). En ciertas modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a diez átomos de carbono (*es decir*, cicloalquilo C_{3-10}). En otras modalidades, un cicloalquilo comprende cinco a siete átomos de carbono (*es decir*, cicloalquilo C_{5-7}). El cicloalquilo puede unirse al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los ejemplos de cicloalquilos

monocíclicos incluyen, *p. ej.*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (*es decir*, biciclo [2.2.1] heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo [2.2.1] heptanilo, y lo similar. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

"Cicloalquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico insaturado no -aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluyen sistemas de anillos fusionados o en puente, preferentemente, que tienen de tres a doce átomos de carbono y que comprenden al menos un enlace doble (*es decir*, cicloalquenilo C_{3-12}). En ciertas modalidades, un cicloalquenilo comprende de tres a diez átomos de carbono (*es decir*, cicloalquenilo C_{3-10}). En otras modalidades, un cicloalquenilo comprende cinco a siete átomos de carbono (*es decir*, cicloalquenilo C_{5-7}). El cicloalquenilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, *p. ej.*, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo multicíclico monocíclico o aromático al eliminar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo multicíclico monocíclico o aromático contiene solo hidrógeno y carbono y de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático, *es decir*, contiene un sistema de electrones cíclico, deslocalizado (4n+2)π –de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos a partir del cual se deriva los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. El arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

Un "carbociclo C_{x-y}" pretende incluir grupos que contienen carbonos de x a y en un anillo. Por ejemplo, el término "carbociclo C_{3-6}" puede ser un sistema de anillos saturados, insaturados o aromáticos que contiene de 3 a 6 átomos de carbono- cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido como se proporciona en la presente.

El término "heterociclo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo saturado, insaturado, no aromático o aromático que comprende uno o más heteroátomos. Los heteroátomos ilustrativos incluyen átomos de N, O, Si, P, B y S. Los heterociclos incluyen anillos monocíclicos de

3 a 10 miembros y anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros. Cada anillo de un heterociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En algunas modalidades, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de estos. El heterociclo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heterociclo, que permita la valencia, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heterociclo. En algunas modalidades, el heterociclo es un heteroarilo. En algunas modalidades, el heterociclo es un heterocicloalquilo. Los heterociclos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolinilo, indazolilo, indolilo y quinolinilo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente. Los heterociclos bicíclicos pueden ser sistemas de anillo

fusionado, en puente o espiro. En una modalidad ilustrativa, un heterociclo, p. ej., piridilo, puede fusionarse a un anillo saturado o insaturado, p. ej., ciclohexano, ciclopentano, o ciclohexeno. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3- a 12- miembros estable que comprende de dos a doce átomos de carbono y al menos un heteroátomo en donde cada heteroátomo puede seleccionarse de átomos de N, O, Si, P, B, y S. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de estos. El heterocicloalquilo puede seleccionarse de sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos, y fusionados o en puente. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están

opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o totalmente saturado. El heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de la heterocicloalquilo, la valencia que permite, tal como cualquier átomo de carbono o nitrógeno del heterocicloalquilo. Los ejemplos de radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo--tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

El término “heteroarilo” se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 5- a 12- miembros cuya estructura de anillo comprende al menos un heteroátomo, preferentemente entre uno a cuatro heteroátomos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el

heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre o cualquier combinación de estos. Como se usa en la presente, el anillo de heteroarilo puede seleccionarse de anillos de sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos y fusionados o en puente en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático, *es decir*, contiene un sistema de electrones cíclico deslocalizado $(4n+2)\pi$ de acuerdo con la teoría de Hückel. El(los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heteroarilo, que permita la valencia, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heteroarilo. Heteroarilo incluye estructuras de anillo simple aromático, preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, con mayor preferencia uno o dos heteroátomos. Los grupos heteroarilo

incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y lo similar. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente. El heteroarilo también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, p. ej., los otros anillos pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en la presente.

Un "heterociclo de X miembros" se refiere al número de átomos endocílicos, *es decir*, X, en el anillo. Por ejemplo, un anillo heteroarilo de 5 miembros o heterociclo aromático de 5 miembros tiene 5 átomos endocíclicos, p. ej., triazol, oxazol, tiofeno, etc.

"Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula –O-alquilo, donde alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes halógenos tales como sustituyentes de bromo, cloro, flúor y yodo.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" o "haloalcano" se refiere a un radical alquilo,

como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, diclorometilo, bromometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y lo similar. En algunas modalidades, la parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente. Los ejemplos de alcanos sustituidos con halógeno ("haloalcanos") incluyen halometano (p. ej., clorometano, bromometano, fluorometano, yodometano), di y trihalometano (p. ej., triclorometano, tribromometano, trifluorometano, triyodometano), 1-haloetano, 2-haloetano, 1,2-dihaloetano, 1-halopropano, 2-halopropano, 3-halopropano, 1,2-dihalopropano, 1,3-dihalopropano, 2,3-dihalopropano, 1,2,3-trihalopropano y cualquier otra combinación adecuada de alcanos (o alcanos sustituidos) y halógenos (p. ej., Cl, Br, F, e I). Cuando un grupo alquilo está sustituido con más de un radical halógeno, cada halógeno puede seleccionarse independientemente por ejemplo, 1-cloro, 2-fluoroetano.

El término "sustituido" se refiere a porciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos sustituibles, p. ej., un NH o NH_2 de un compuesto. Se entenderá que "sustitución" o "sustituida con" incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, *es decir*, un compuesto que

no se somete espontáneamente a transformación, tal como por redisposición, ciclización, eliminación, etc. En ciertas modalidades, sustituido se refiere a porciones que tienen sustituyentes que reemplazan dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono, tal como sustituir los dos átomos de hidrógeno en un solo carbono con un grupo oxo, imino o tioxo. Como se usa en la presente, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes de compuestos orgánicos posibles. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes posibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados.

En algunas modalidades, los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente, por ejemplo: halógeno, hidroxi, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro ($-NO_2$), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazina (=N-NH_2), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(donde t es 1 o 2); y alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro ($-NO_2$), imino (=N-H), oximo(=N-OH), hidrazina($=NNH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2); en donde cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada R^a, si la valencia lo permite, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro ($-NO_2$), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazina($=NNH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2); y en donde cada R^b se selecciona independientemente

de un enlace directo o una cadena de alquileno, alquenileno o alquinileno lineal o ramificada, y cada R^c es una cadena de alquileno, alquenileno o alquinileno lineal o ramificada. Los expertos en la técnica entenderán que los sustituyentes pueden sustituirse por sí mismos, si es apropiado.

El término "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos e orgánicos. Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que, dentro del alcance de un criterio médico sólido, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como un agente de relleno,

diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante líquido o sólido. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente.

Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" pueden usarse indistintamente y se refieren a seres humanos, el así como a mamíferos no humanos (p. ej., primates no humanos, caninos, equinos, felinos, porcinos, bovinos, ungulados, lagomorfos y lo similar). En diversas modalidades, el sujeto puede ser un ser humano (p. ej., hombre adulto, mujer adulta, hombre adolescente, mujer adolescente, niño, niña) bajo el cuidado de un médico u otro trabajador de la salud en un hospital, como paciente ambulatorio o en otro contexto clínico. En ciertas modalidades, el sujeto puede no estar bajo el cuidado o la receta de un médico u otro trabajador de la salud.

Como se usa en la presente, la frase "un sujeto que lo necesita" se refiere a un sujeto, como se describe más abajo, que padece, o está en riesgo de, una patología para tratarse profiláctica o terapéuticamente con un compuesto o sal descritos en la presente.

Los términos "administrar", "administrado", "administra" y "administrar" se definen como proporcionar una composición a un sujeto a través de una vía conocida en la técnica, que incluye, pero no se limita a, vías de

administración intravenosa, intraarterial, oral, parenteral, bucal, tópica, transdérmica, rectal, intramuscular, subcutánea, intraósea, transmucosa o intraperitoneal. En ciertas modalidades, se pueden usar vías orales de administración de una composición. Debe entenderse que los términos “administrar”, “administrado”, “administra” y “administrando” un compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesita.

Como se usa en la presente, “tratamiento” o “tratar” se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o afección médica que incluye, pero no se limita a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. En ciertas modalidades, tratamiento o tratar implica administrar un compuesto o composición descrito en la presente a un sujeto. Un beneficio terapéutico puede incluir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se puede lograr un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, tal como observar una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto aún puede estar afectado por el trastorno subyacente. En ciertas modalidades, para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad

particular, o a un sujeto que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se ha elaborado un diagnóstico de esta enfermedad. El tratamiento puede incluir, por ejemplo, reducir, retrasar o aliviar la gravedad de uno o más síntomas de la enfermedad o afección, o puede incluir reducir la frecuencia con la que un paciente experimenta síntomas de una enfermedad, defecto, trastorno o afección adversa y lo similar. El tratamiento se puede usar en la presente para referirse a un método que da como resultado algún nivel de tratamiento o mejora de la enfermedad o afección y puede contemplar una gama de resultados dirigidos a ese extremo, incluso, pero sin limitarse a, la prevención de la afección completamente.

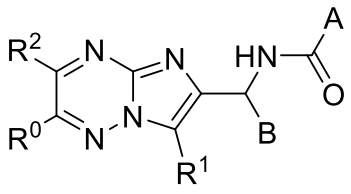
En ciertas modalidades, el término “prevenir” o “previniendo” como se relaciona con una enfermedad o trastorno puede referirse a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección en relación con la muestra de control no tratada.

Un “efecto terapéutico”, como se usa ese término en la presente, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar

la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de estas.

Compuestos

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (A):



(A);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

A se selecciona de:

-O-(alquilo C_{1-10}) y alquilo C_{1-10}, el alquilo C_{1-10} de cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$,$-N(R^{11})C(O)R^{11}$,$-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$; y heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN; y

heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S,

$=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN; y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN;

B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, -

$N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN;

cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii), y (iii):

(i) halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, -CN;

(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$,

$-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN;

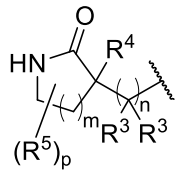
R^1 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, -

$N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, $-CN$; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{14})$, $-CN$;

R^0 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de (a) y (b):

(a)  ; y

(b) un sustituyente seleccionado de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, $-CN$;

y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-$

$S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN;

en donde uno de R^0 y R^2 se selecciona de (a); cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, -

$N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, -

$N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso de:

hidrógeno;

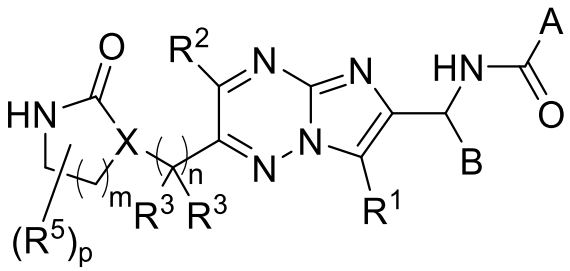
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN;

m se selecciona de 1, 2, y 3;

n se selecciona de 1 y 2; y

p se selecciona de 1, 2, 3, y 4.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la estructura de la Fórmula (I'):



(I');

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

X se selecciona de CR^4 o N;

A se selecciona de (a) y (b):

(a) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN;

(b) $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), $-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente

sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, $-CN$; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno,$-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN;

cada R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido

con uno o más de halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

cada R" se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

B se selecciona de $-C(R^6)_3$ y carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{12})$, y $-CN$;

cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii), y (iii):

(i) hidrógeno, halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $-CN$;

(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$,

$-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$,$-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{14})$, -CN;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{1A5}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN;

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno,$-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN, carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, el carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10}, carbociclo C_{3-10}-(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10}-(haloalquilo C_{1-6}), heterociclo de 3 a 10 miembros, heterociclo(alquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros, y heterociclo(haloalquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros;

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN;

o dos R^5 se toman junto con los átomos a los que están conectados, se unen para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, -CN, alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, el alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN;

o R^4 y una R^5 puede juntarse para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, y -CN;

R^{11}, R^{11A}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15A}, R^{16}, R^{17}, R^{17A}, R^{18A}, R^{19A}, y R^{20A} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN;

m se selecciona de 1, 2, y 3;

n se selecciona de 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; y

z se selecciona de 0, 1, y 2.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A es para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN. En algunas modalidades, A es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A se selecciona -O-$(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y -O-$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, -

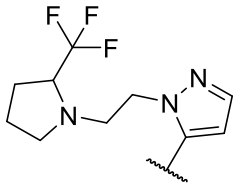
$N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), $-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN,

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, -CN, y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),$-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, -CN, y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$,

$-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), $-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11A}$, $-SR^{11A}$, $-N(R^{11A})_2$, $-C(O)R^{11A}$, $-C(O)N(R^{11A})_2$, $-N(R^{11A})C(O)R^{11A}$, $-C(O)OR^{11A}$, $-OC(O)R^{11A}$, $-S(O)R^{11A}$, $-S(O)_2R^{11A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11A})$, y -CN. En algunas modalidades, A es  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),$-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y $-O-$

$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),-$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),-

$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), -O-$(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y -O-$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,-$N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de -$(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),-$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), -O-$(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y -O-$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,-$N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o sal de la Fórmula (I), R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, -CN;

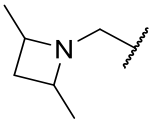
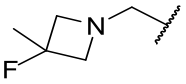
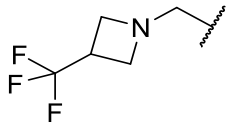
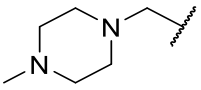
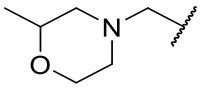
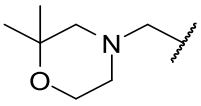
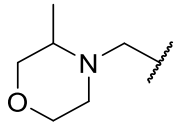
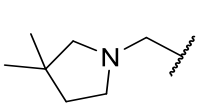
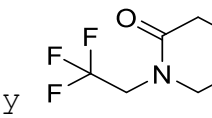
alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{1A5}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN;

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN, carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, el carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10}, carbociclo C_{3-10}-(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10}-(haloalquilo C_{1-6}), heterociclo de 3 a 10 miembros, heterociclo(alquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros, y heterociclo(haloalquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros.

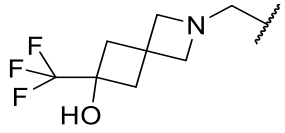
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), R^2 se selecciona de alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -

$OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, -CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{1A5}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, -CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{1A5}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, el azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-NO_2$, =O, y -CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más heterociclos bicíclicos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, -CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente

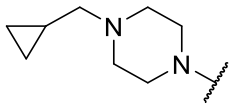
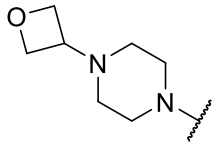
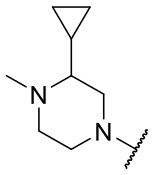
sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{1A5}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más heterociclos en puente de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, --OR^{15A}, $-N(R^{15A})_2$, $-NO_2$, y -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es 

.

En algunas modalidades, para el compuesto o sal de la Fórmula (I), R^2 se selecciona de: carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN, carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, el carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, -

$C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10}, carbociclo C_{3-10}-(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10}-(haloalquilo C_{1-6}), heterociclo de 3 a 10 miembros, heterociclo(alquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros, y heterociclo(haloalquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros.

En algunas modalidades, para el compuesto o sal de la Fórmula (I), R^2 se selecciona de: carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo C_{1-6}, el carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros y alquilo C_{1-6}, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10}, carbociclo C_{3-10}-(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10}-(haloalquilo C_{1-6}), heterociclo de 3 a 10 miembros, heterociclo(alquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros, y heterociclo(haloalquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de: Carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros, y alquilo

C_{1-6}, el carbociclo C_{3-10}, heterociclo de 3 a 10 miembros y alquilo C_{1-6}, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10}, carbociclo C_{3-10}-(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10}-(haloalquilo C_{1-6}), heterociclo de 3 a 10 miembros, heterociclo(alquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros, y heterociclo(haloalquilo C_{1-6}) de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de:  ,  , o  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, --OR^{17}, -SR^{17}, -$N(R^{17})_2$, -$C(O)R^{17}$, -$C(O)N(R^{17})_2$, -$N(R^{17})C(O)R^{17}$, -$N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, -$C(O)OR^{17}$, -$OC(O)R^{17}$, -$S(O)R^{17}$, -$S(O)_2R^{17}$, -NO_2, =O, =S, =$N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, -OR^{17}, -SR^{17}, -$N(R^{17})_2$, -$C(O)R^{17}$, -$C(O)N(R^{17})_2$, -$N(R^{17})C(O)R^{17}$, -$N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, -$C(O)OR^{17}$, -$OC(O)R^{17}$, -$S(O)R^{17}$, -$S(O)_2R^{17}$, -NO_2, =O, =S, =$N(R^{17})$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^5 es

carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^5 es carbociclo C_{3-6}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros; en donde el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), dos R^5 se toman junto con los átomos a los que están conectados, se unen para formar un carbociclo

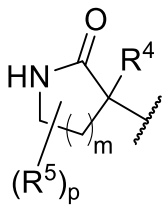
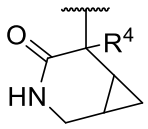
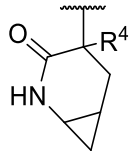
C_{3-5} o un heterociclo de 3 a 5 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN.

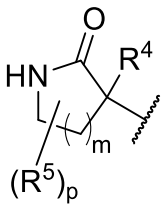
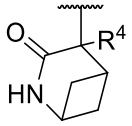
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), dos sustituyentes R^5 pueden unirse para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN.

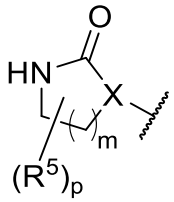
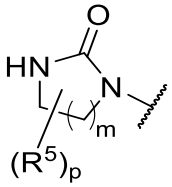
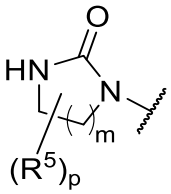
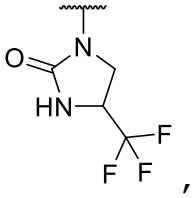
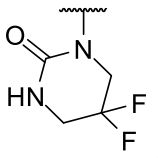
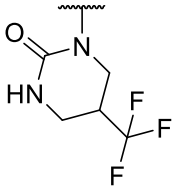
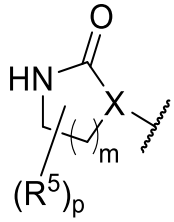
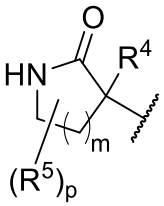
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), dos sustituyentes R^5 pueden unirse para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, el alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 pueden unirse

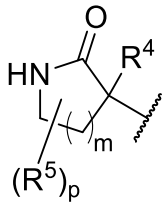
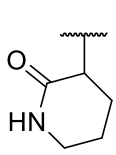
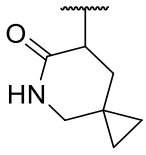
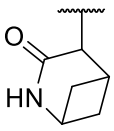
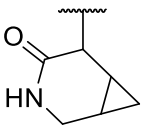
para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} y carbociclo C_{3-6}, el alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 pueden unirse para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 pueden unirse para formar un carbociclo C_{3-6} o heterociclo de 3 a 6 miembros; el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), dos sustituyentes R^5 en átomos de

carbono adyacentes pueden unirse para formar un cicloalquilo de 3 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 en los átomos de carbono adyacentes pueden unirse para formar un cicloalquilo de 3 miembros opcionalmente sustituido, que incluye los dos átomos de carbono a los que se unen dos sustituyentes R^5. Por ejemplo,  puede representarse por, pero sin limitarse a,  o  , y puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 pueden unirse para formar un cicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno,$-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-N(R^{17A})_2$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)N(R^{17A})_2$, $-N(R^{17A})C(O)R^{17A}$, $-N(R^{17A})S(O)_2R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17A})$, y -CN. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 en diferentes átomos de carbono pueden unirse para formar un cicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos sustituyentes R^5 en diferentes átomos de carbono pueden

unirse para formar un cicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido, que incluye los dos átomos de carbono a los que se unen dos sustituyentes R^5. Por ejemplo,  puede representarse por, pero no se limitan a  , y puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'),  es  . En algunas modalidades,  es  ,  , y  . En algunas modalidades,  es  .

En algunas modalidades, en donde  se selecciona  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), un R^4 y un R^5 pueden unirse para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, -CN, alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, el alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, y -CN. En algunas modalidades, un R^4 y un R^5 pueden juntarse para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, -CN, alquilo C_{1-6} y carbociclo C_{3-6}, alquilo C_{1-6} y carbociclo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{20A}$, $-N(R^{20A})_2$, $-C(O)R^{20A}$, $-C(O)N(R^{20A})_2$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{20A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), p es 0.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), p es 5.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I'), p es 6.

En algunas modalidades, B se selecciona de $-C(R^6)_3$ y cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii) y (iii):

(i) hidrógeno, halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, -CN;

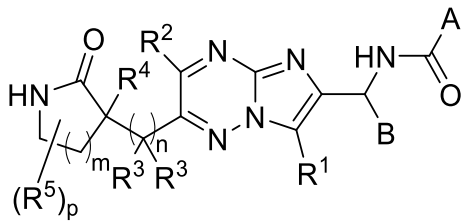
(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre: halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, =N(R^{13}), -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, =N(R^{13}), y -CN.

En algunos aspectos, la estructura de la Fórmula (I') está representada por la estructura de la Fórmula (I).

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la estructura de Fórmula I:



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), $-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-$

$(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, y $-CN$; y

carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, -

$S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN;

cada R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

cada R" se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR^{19A}$, $-N(R^{19A})_2$, $-C(O)R^{19A}$, $-C(O)N(R^{19A})_2$, $-NO_2$, y -CN;

B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN;

cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii), y (iii):

(i) halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, -CN;

(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, -

$N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$,-$N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, -$S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{14})$, -CN;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, -$C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, - $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, -$N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, -$C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, -NO_2, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN;

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15A}, R^{16}, R^{17}, R^{18A}, y R^{19A} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN,

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN;

m se selecciona de 1, 2, y 3;

n se selecciona de 1 y 2;

p se selecciona de 1, 2, 3 y 4; y

z se selecciona de 0, 1, y 2.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), z es 0.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), z es 1.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), z es 2.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, -CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas

modalidades, R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R' es hidrógeno. En algunas modalidades, R' es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R' es haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R" se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{18A}$, $-N(R^{18A})_2$, $-C(O)R^{18A}$, $-C(O)N(R^{18A})_2$, $-NO_2$, -CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R" se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R" es hidrógeno. En algunas modalidades, R" es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R" es haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R' y R" se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R' y R" se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), A se selecciona $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros) y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y

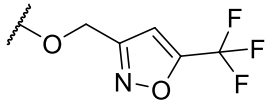
alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), A es -O-(CR'R")$_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OR^{11}, -SR^{11}, -N(R^{11})$_2$, -C(O)R^{11}, -C(O)N(R^{11})$_2$, -N(R^{11})C(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -S(O)R^{11}, -S(O)$_2$R^{11}, -NO$_2$, =O, =S, =N(R^{11}), -CN; y alquilo C$_{1-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OR^{11},-N(R^{11})$_2$, -C(O)R^{11}, -C(O)N(R^{11})$_2$, -N(R^{11})C(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -NO$_2$, =O, =N(R^{11}), y -CN. En algunas modalidades, A es -O-(CR'R")$_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, -C(O)R^{11}, -C(O)N(R^{11})$_2$, -N(R^{11})C(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -NO$_2$, -CN; y alquilo C$_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, -C(O)R^{11}, -C(O)N(R^{11})$_2$, -N(R^{11})C(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -NO$_2$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), A es -O-(CR'R")$_z$(heteroarilo de 5 miembros), el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -OR^{11}, -SR^{11}, -N(R^{11})$_2$, -C(O)R^{11}, -C(O)N(R^{11})$_2$, -N(R^{11})C(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -S(O)R^{11}, -

$S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A es $-O-(CR'R")_z$(heteroarilo de 5 miembros), el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de Fórmula (A), (I'), o (I), A es $-O-(CR'R")_z$(heteroarilo de 5 miembros), el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A es $-O-(CR'R")_z$(heteroarilo de 5 miembros), el heteroarilo de 5 miembros de $-O-(CR'R")_z$(heteroarilo de 5 miembros) se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, isooxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A es  .

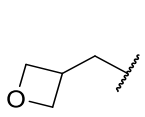
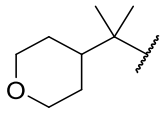
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas

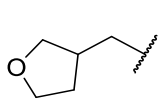
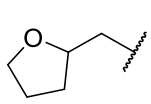
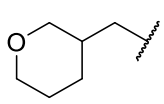
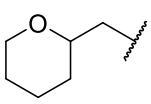
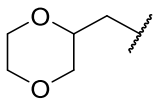
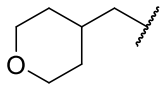
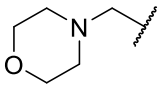
modalidades, R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 es alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo

C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, cada

uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-NO_2$, y -CN.

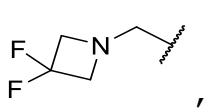
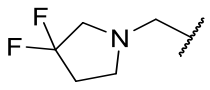
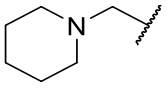
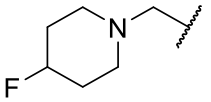
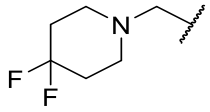
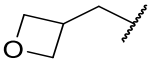
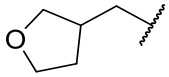
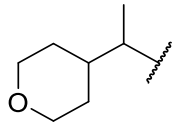
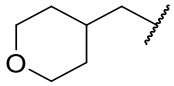
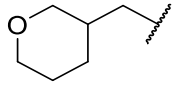
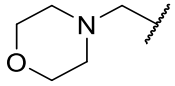
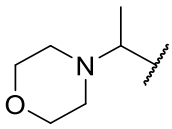
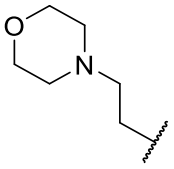
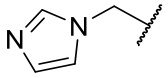
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de oxtanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxoanilo y morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de oxtanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxoanilo y morfolinilo. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de:  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

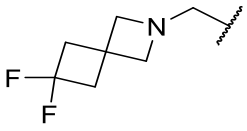
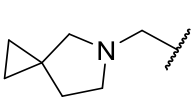
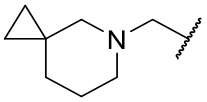
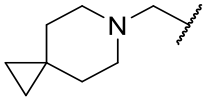
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

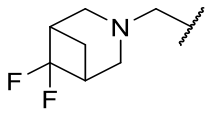
independientemente seleccionados de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, el carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxtanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo e imidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxtanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo e imidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de:

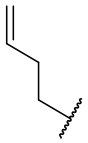
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros y heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más heterociclos bicíclicos de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más heterociclos fusionados de 5 a 10

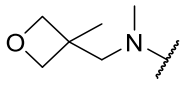
miembros seleccionados de heterociclo fusionado de 5 a 10 miembros, heterociclo en puente de 5 a 10 miembros o heterociclo fusionado de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de: ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más heterociclos en puente de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es  .

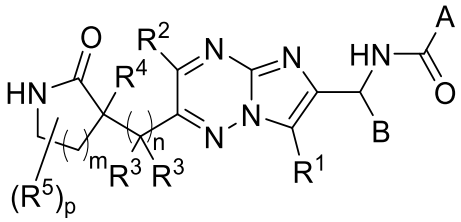
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de etenilo, propenilo, butenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de Fórmula (I') o (I), R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^{15})_2$ en donde cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (I') o (I), R^2 es $-N(R^{15})_2$ en donde cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-NH_2$, -CN, y heterociclo de 4 miembros, en donde cada heterociclo de 4 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, NH_2, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es  .

En algunos aspectos, la estructura de la Fórmula (I') o (I) está representada por la estructura de Fórmula (II):



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde:

A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros y carbociclo C_{3-6}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=N(R^{11})$, y $-CN$; y

carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, -

$C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN;

B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN;

cada R^6 se selecciona independientemente en cada caso de (i), (ii), y (iii):

(i) halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $-CN$;

(ii) alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; y

(iii) carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{13})$, $-CN$; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$,$-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{14})$, -CN;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, -CN;

y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$,

$-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN;

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, -

$N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente en cada caso de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN;

m se selecciona de 1, 2, y 3;

n se selecciona de 1 y 2; y

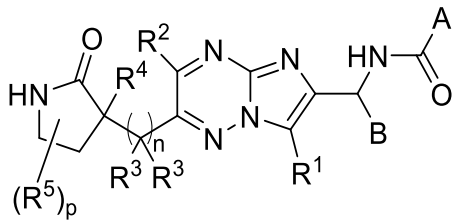
p se selecciona de 1, 2, 3, y 4.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), o (II), m es 1.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), o (II), m es 2.

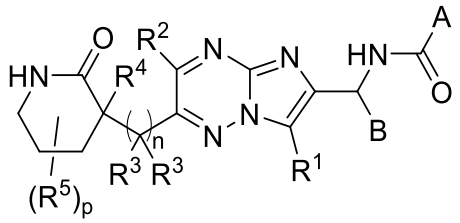
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), o (II), m es 3.

En ciertas modalidades, la estructura de la Fórmula (I'), (I) o (II), está representada por la Fórmula (II-a):



(II-a).

En ciertas modalidades, la estructura de la Fórmula (I'), (I) o (II), está representada por la estructura de Fórmula (II-b):



(II-b).

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), p se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4. En algunas modalidades, p se selecciona de 0, 1, 2, y 3. En algunas modalidades, p se selecciona de 0, 1, y 2. En algunas modalidades, p se selecciona de 0 y 1, En algunas modalidades, p se selecciona de 1, 2, 3, y 4. En algunas modalidades, p se selecciona de 2, 3, y 4. En algunas modalidades, p se selecciona de 3 y 4. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades,

p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3. En algunas modalidades, p es 4.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, y $-CN$; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de:

halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, y -CN; y

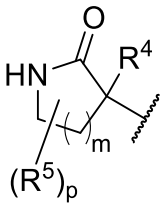
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{17})$, y CN.

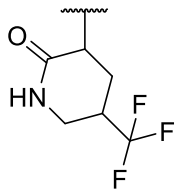
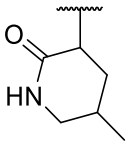
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, y CN. En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de metilo, etilo, propilo e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^5 es $-CF_3$. En algunas modalidades, R^5 es haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es $-CF_3$.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso de halógeno, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas

modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente en cada caso del halógeno. En algunas modalidades, cada R^5 es -F.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b),



se selecciona de  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de: hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de: hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de: alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$,

$-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{16})$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{16}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, y $-OC(O)R^{16}$. En algunas modalidades, cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de hidrógeno, halógeno, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(O)OR^{16}$, y $-OC(O)R^{16}$. En algunas modalidades, cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente en cada caso de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, cada R^3 y R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), n se selecciona de 1 y 2. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-A) o (II-b), A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros y carbociclo C_{3-6}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, -CN;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN; y

carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-A) o (II-b), A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros y carbociclo C_{3-6}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN.

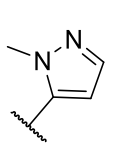
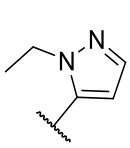
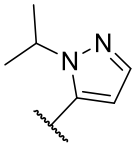
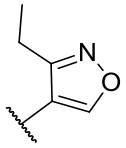
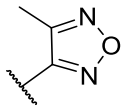
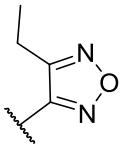
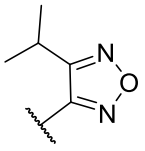
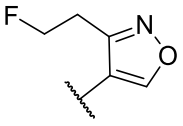
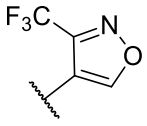
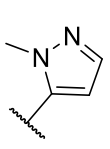
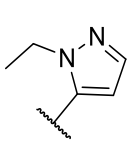
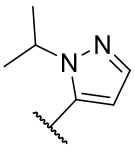
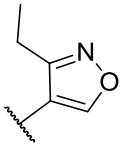
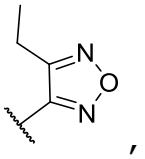
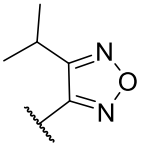
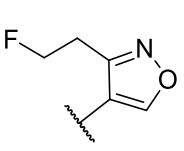
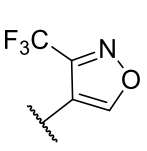
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), A se

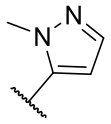
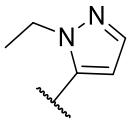
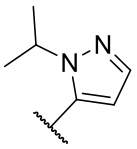
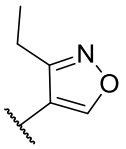
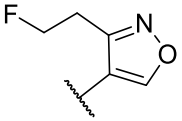
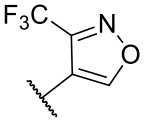
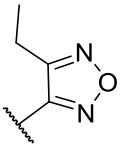
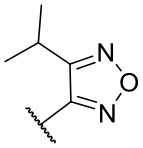
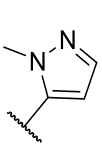
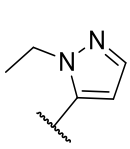
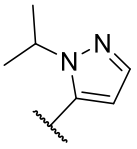
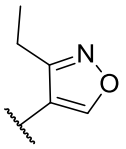
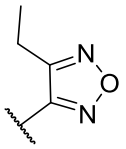
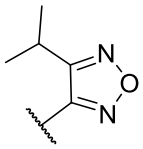
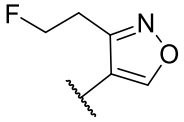
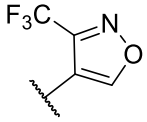
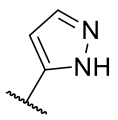
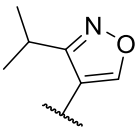
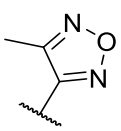
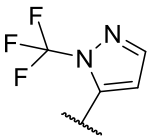
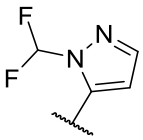
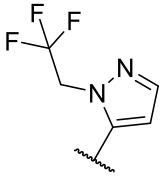
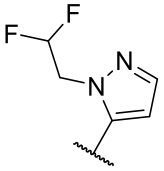
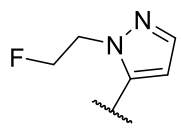
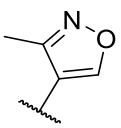
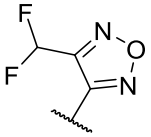
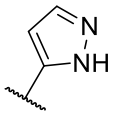
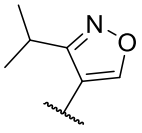
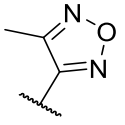
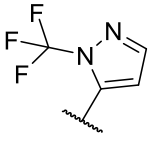
selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros y carbociclo C_{3-6}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,-$N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, -$C(O)N(R^{11})_2$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con halógeno.

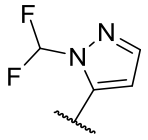
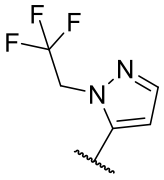
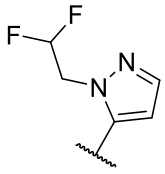
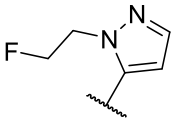
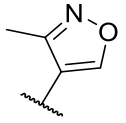
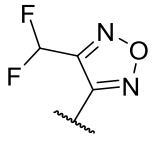
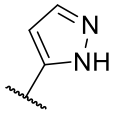
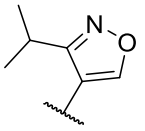
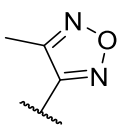
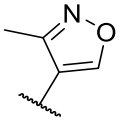
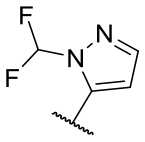
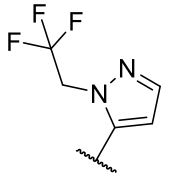
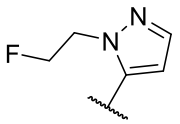
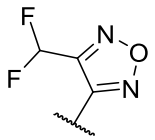
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b),

A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros y carbociclo C_{3-6}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN; y alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,-$N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, y $-S(O)_2R^{11}$. En algunas modalidades, A se selecciona de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con halógeno.

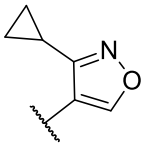
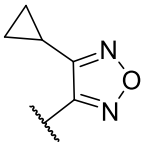
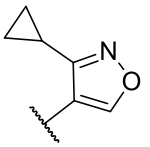
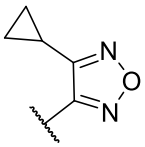
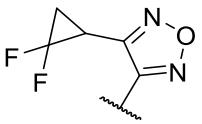
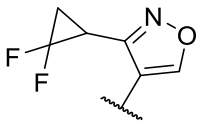
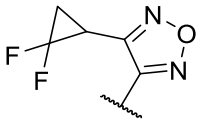
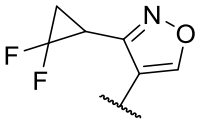
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), A se selecciona de pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de

halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En

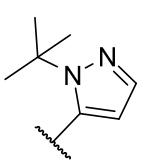
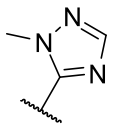
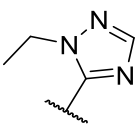
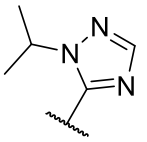
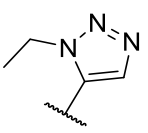
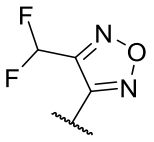
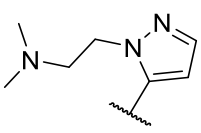
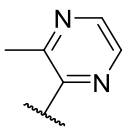
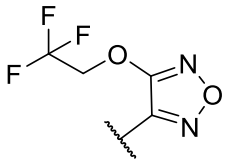
algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  y . En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  , y  . En algunas modalidades, A se selecciona de:  , y  . En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, A es  . En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  , y  . En algunas modalidades,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), A se selecciona de pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con carbociclo C_{3-6} saturado opcionalmente sustituido con uno o

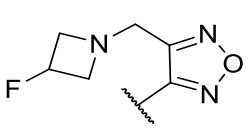
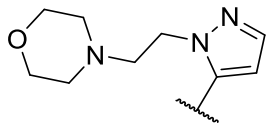
más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de:  y  . En algunas modalidades, A se selecciona de  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, A se selecciona de  y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I) o (II), A se selecciona de pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,

$-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de es en donde A se selecciona de pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$ y CN. En algunas modalidades, A se selecciona de es en donde A se selecciona de pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, terc-butilo, e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y CN. En algunas modalidades, A se selecciona de pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y morfolinilo; en donde el azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$, y CN. En algunas modalidades, A se selecciona de  o  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), A es carbociclo C_{3-6}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$;

alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, -

$C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{11})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$,$-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{11})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), A es carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A es carbociclo C_{3-6} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades A es carbociclo C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, A es 

.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (Ii-b), B es carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B es carbociclo C_{3-10} saturado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B es un carbociclo C_{3-10} insaturado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, B se selecciona de carbociclo C_{3-4}, carbociclo C_{3-5}, carbociclo C_{3-6}, carbociclo C_{3-7}, carbociclo C_{3-8}, carbociclo C_{3-9}, y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, B se selecciona de carbociclo C_3, carbociclo C_4, carbociclo C_5, carbociclo C_6, carbociclo C_7, carbociclo C_8, carbociclo C_9, y carbociclo C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, B se selecciona de carbociclo monocíclico C_{3-8} y carbociclo bicíclico C_{5-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como

se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, B es carbociclo bicíclico C_{5-10}, el carbociclo bicíclico C_{5-10} se selecciona de carbociclo fusionado C_{5-10}, carbociclo en puente C_{5-10}, y carbociclo espirocíclico C_{5-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I).

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde carbociclo C_{3-10}está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN;

alquilo C_{1-10} y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$,

$-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN.

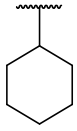
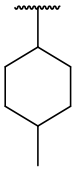
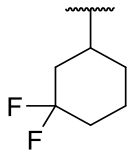
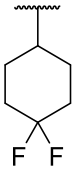
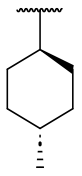
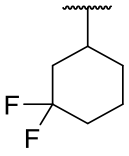
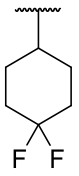
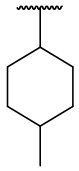
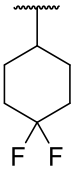
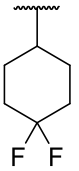
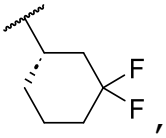
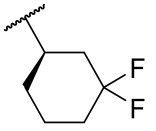
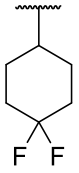
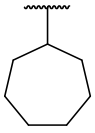
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), B es $-CH(R^6)_2$.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10}, en donde carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), B es carbociclo C_{3-10}, en donde el carbociclo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, alquilo C_{1-10}

y carbociclo C_{3-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{12})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde el carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, $=N(R^{12})$, y -CN. En algunas modalidades, B es carbociclo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, y CN. En algunas modalidades, B se selecciona de ciclohexilo y cicloheptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NO_2$, =O, CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NO_2$, =O, y CN. En algunas modalidades, B se

selecciona de:  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, B se selecciona de:  ,  , y  . En algunas modalidades, B se selecciona de:  , y  . En algunas modalidades, B se selecciona de:  , y  . En algunas modalidades, B se selecciona de:  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, B es  .

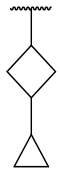
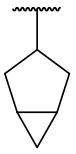
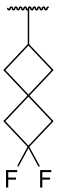
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), B es carbociclo C_{4-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, CN, y carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

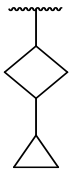
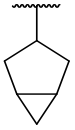
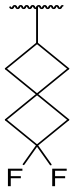
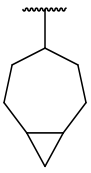
de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, y CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), B se selecciona de carbociclo monocíclico C_{4-7}, carbociclo fusionado C_{5-10}, y carbociclo espirocíclico C_{5-10}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de

halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, CN, y carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NO_2$, =O, y CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), B se selecciona de ciclobutilo, biciclo[3.1.0]hexanilo y espiro[3.3]heptanilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NO_2$, =O, CN, y carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno,$-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NO_2$, =O, y CN. En algunas modalidades, B se selecciona de:  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), B se selecciona de ciclobutilo, biciclo [3.1.0] hexanilo, biciclo [5.1.0] octanilo y espiro [3.3] heptanilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$,$-NO_2$, =O, CN, y carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$,$-NO_2$, =O, y CN. En algunas modalidades, B es  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, $-CN$;

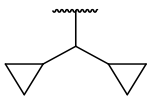
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, -

$N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y CN; y

alquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y CN.

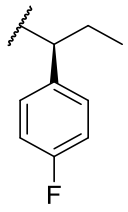
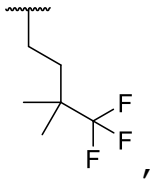
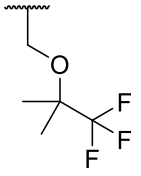
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de carbociclo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN. En algunas modalidades, cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de carbociclo C_{3-7} saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, $-CH(R^6)_2$ es  . En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I), (II), (II-a) o (II-b), cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, -

$N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y CN; y

alquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona independientemente de: alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-NO_2$, =O, y CN; y carbociclo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{13})$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, cada R^6 de $-CH(R^6)_2$ se selecciona

independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, $-OR^{13}$, $-NO_2$, -CN, y carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-NO_2$, -CN, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{13}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, $-CH(R^6)_2$ se selecciona de:  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, y $-OC(O)R^{14}$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, y $-OC(O)R^{14}$. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 se selecciona de:

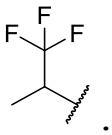
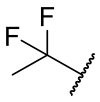
hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, CN;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, =O, CN; y

heterociclo saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, =O, y -CN.

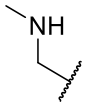
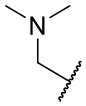
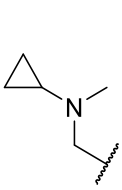
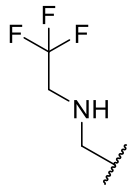
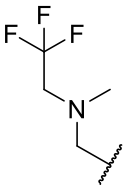
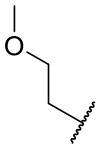
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, y CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, y $-OC(O)R^{15}$. En algunas modalidades, R^2se selecciona de: hidrógeno, halógeno, $-OR^{15}$ y $-N(R^{15})_2$. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 se

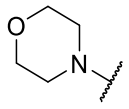
selecciona de: alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, =O, CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de y  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  y  . En algunas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OR^{15}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b),

R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,$-N(R^{15})_2$, $-OR^{15}$, $-NO_2$, =O, y -CN.

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

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es heterociclo saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de heterociclo saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de tetrahidropiranilo, morfolinilo, 2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptanilo, 8-oxa-3-azabiciclo [3.2.1] octanilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es  .

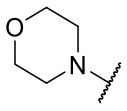
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), R^2 es heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclo saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclo no saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de heterociclo de 3 a 4 miembros, heterociclo de 3 a 5 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, heterociclo de 3 a 7 miembros, heterociclo de 3 a 8 miembros, heterociclo de 3 a 9 miembros y heterociclo de 3 a 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I).

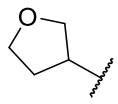
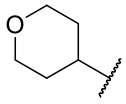
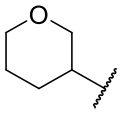
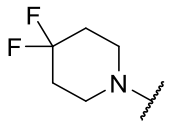
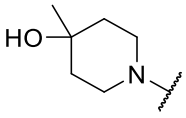
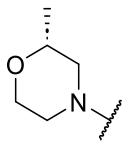
En algunas modalidades, R^2 se selecciona de heterociclo de 3 miembros, heterociclo de 4 miembros, heterociclo de 5 miembros, heterociclo de 6 miembros, heterociclo de 7 miembros, heterociclo de 8 miembros, heterociclo de 9 miembros y heterociclo de 10 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, R^2 se selecciona de heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros y heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente

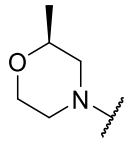
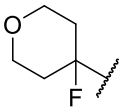
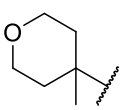
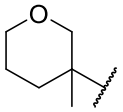
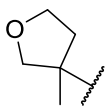
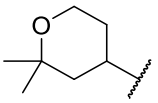
sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, el heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros de R^2 se selecciona de heterociclo fusionado de 5 a 10 miembros, heterociclo en puente de 5 a 10 miembros y heterociclo espirocíclico de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I).

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros y heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$,-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

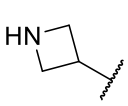
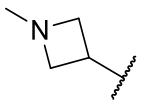
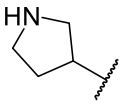
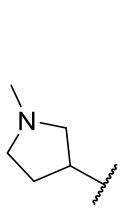
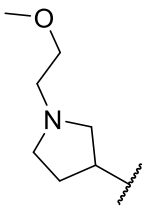
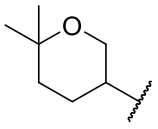
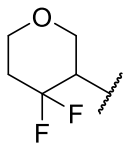
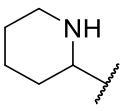
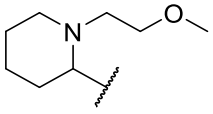
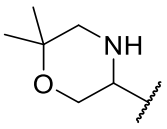
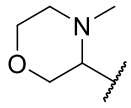
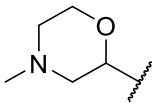
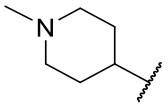
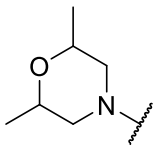
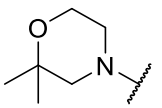
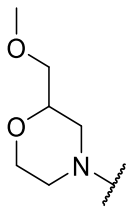
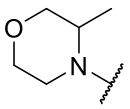
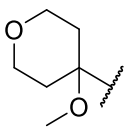
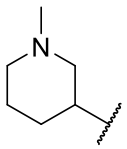
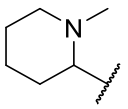
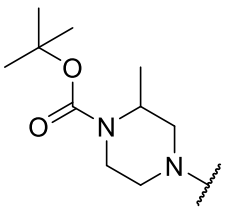
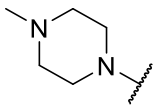
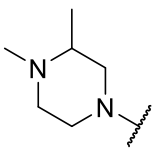
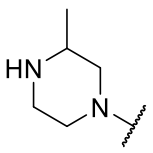
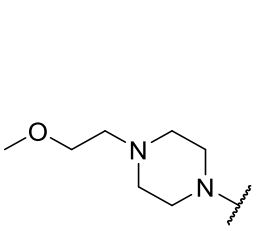
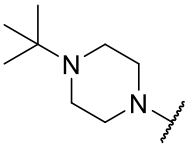
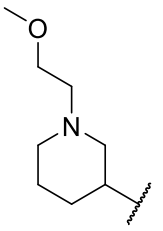
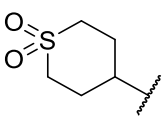
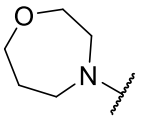
de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,

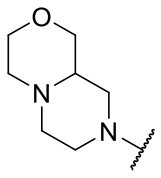
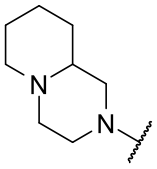
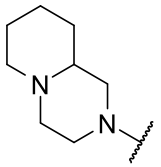
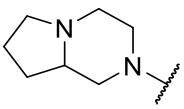
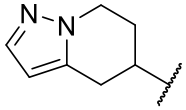
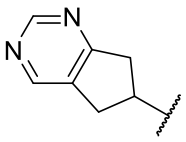
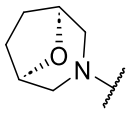
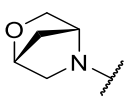
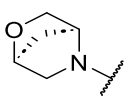
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

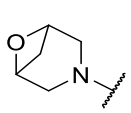
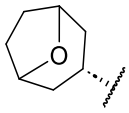
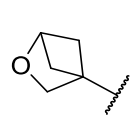
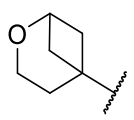
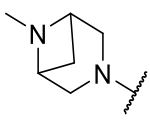
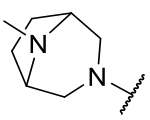
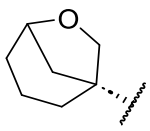
 ,  ,  ,  ,  , y  .

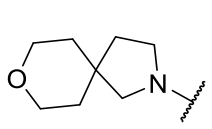
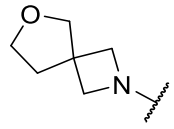
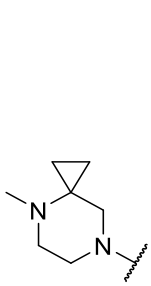
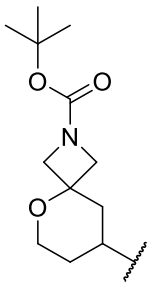
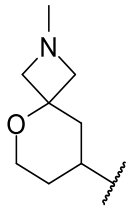
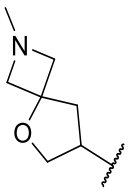
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, -

$C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, =O, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es

heterociclo bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, $-CN$; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, y $-CN$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^2 es heterociclo en puente de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, $-CN$; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, y $-CN$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,  ,  ,

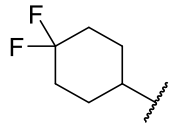
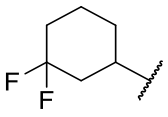
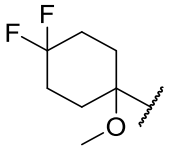
 , y  . En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es heterociclo espirocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, -CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  y  . En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), R^2 es carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, R^2 es carbociclo C_{3-10} saturado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es carbociclo C_{3-10} no saturado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de carbociclo C_{3-4}, carbociclo C_{3-5}, carbociclo C_{3-6}, carbociclo C_{3-7}, carbociclo C_{3-8}, carbociclo C_{3-9}, y carbociclo C_{3-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, R^2 se selecciona de carbociclo C_3, carbociclo C_4, carbociclo C_5, carbociclo C_6, carbociclo C_7, carbociclo C_8, carbociclo C_9, y carbociclo C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I). En algunas modalidades, R^2 se selecciona de carbociclo monocíclico C_{3-8} y carbociclo bicíclico C_{5-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I). En algunas modalidades, R^2 es carbociclo bicíclico C_{5-10}, el carbociclo bicíclico C_{5-10} se selecciona de carbociclo fusionado C_{5-10}, carbociclo en puente C_{5-10}, y carbociclo espirocíclico C_{5-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define en la Fórmula (I') o (I).

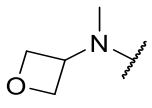
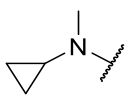
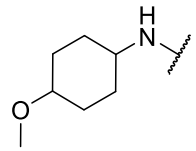
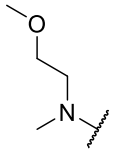
En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), R^2 se selecciona de carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, =O,

-CN; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de carbociclo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, =O, -CN; y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  y  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), R^2 es $-N(R^{15})_2$. En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^{15})_2$ en donde cada R^{15} se selecciona independientemente en cada caso de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b), R^2 es $-N(R^{15})_2$ en donde cada R^{15} se selecciona independientemente en cada caso de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^2 es  .

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b),

R^2 es $-OR^{15}$. En algunas modalidades, R^2 es $-OR^{15}$ en donde R^{15} se selecciona independientemente en cada caso de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde cada carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN.

En algunas modalidades, para el compuesto o la sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), R^2 es $-OR^{15}$, en donde R^{15} se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$-NO_2, =O, y -CN; y carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades, R^2 es  ,

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I') seleccionado de un compuesto de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente de este.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I) seleccionado de un compuesto de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente de este.

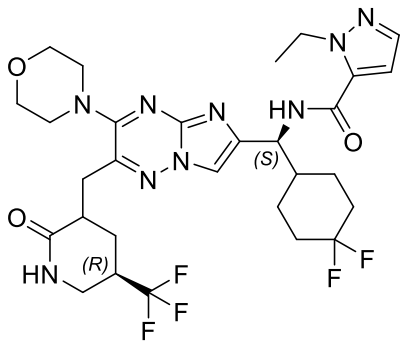
En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (II) seleccionado de un compuesto de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente de este.

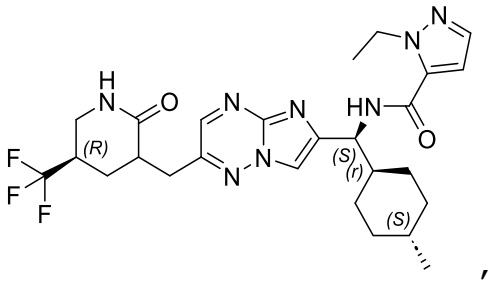
En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (II-a) seleccionado de un compuesto de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente de este.

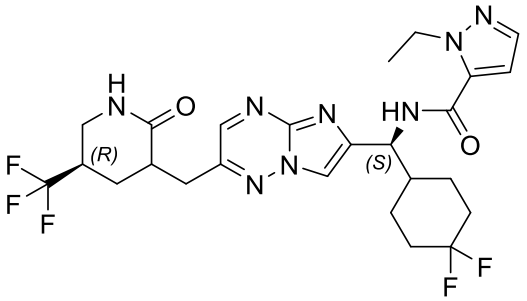
En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (II-b) seleccionado de un compuesto de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente de este.

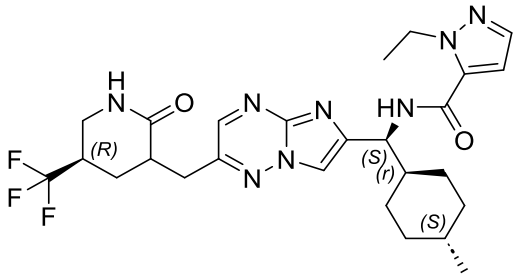
En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I)

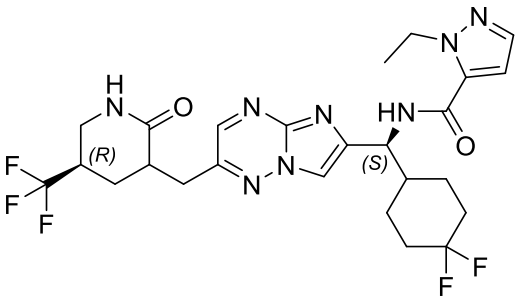
seleccionado de:

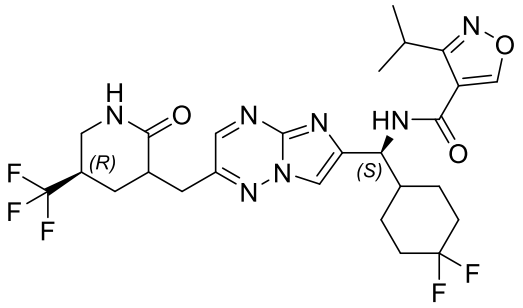

,

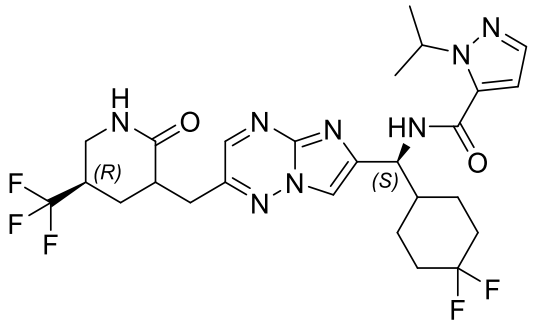

,

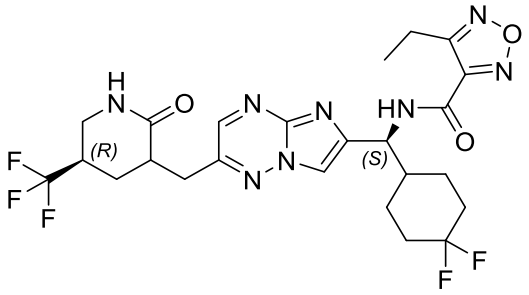

,

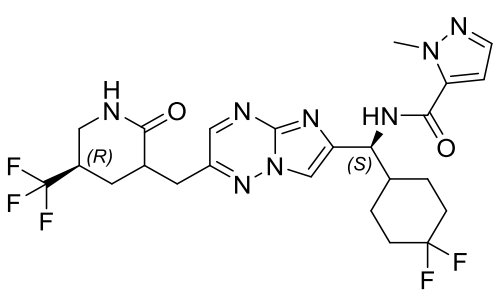

,

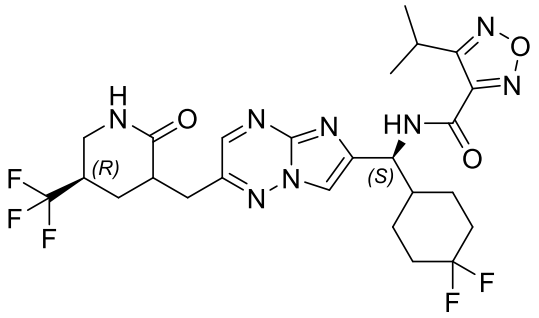
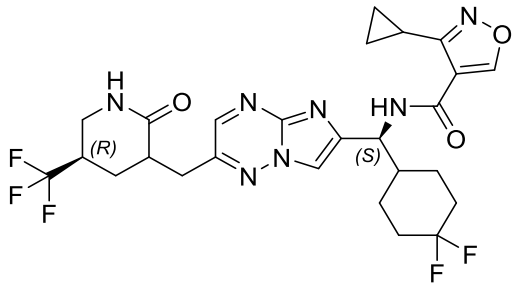
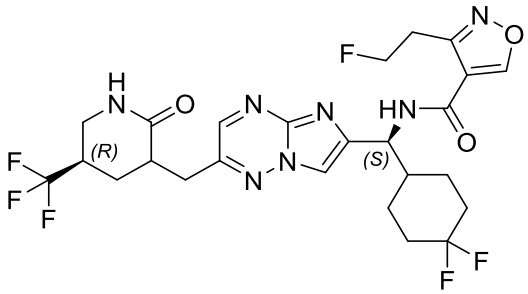
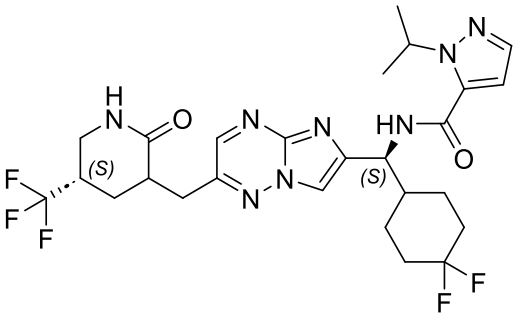
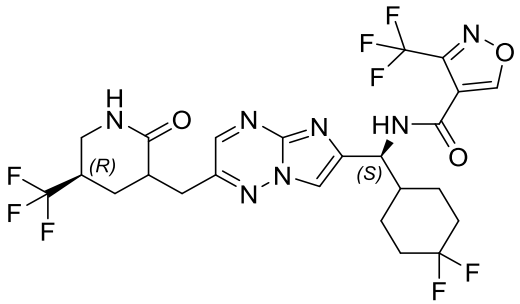
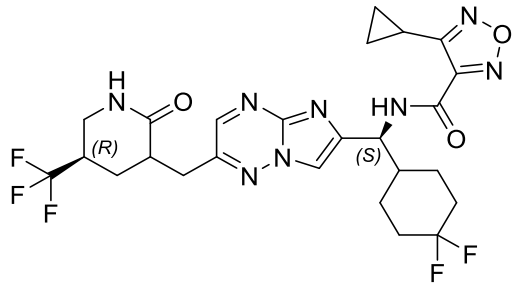
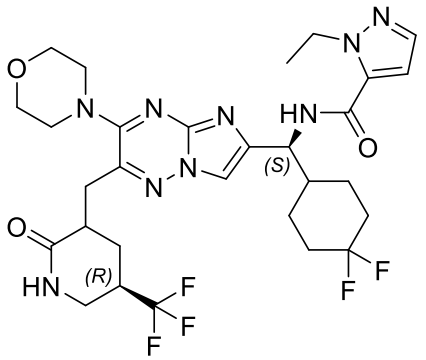
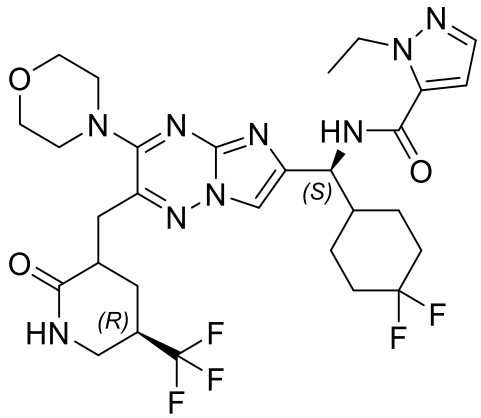

,

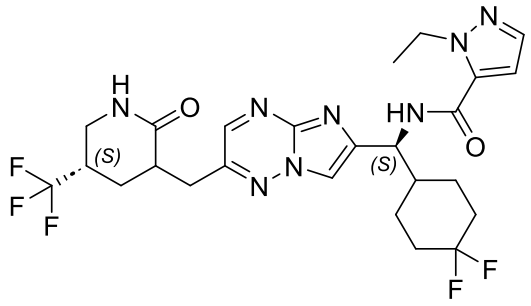
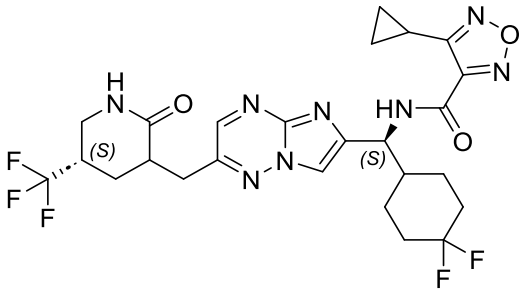
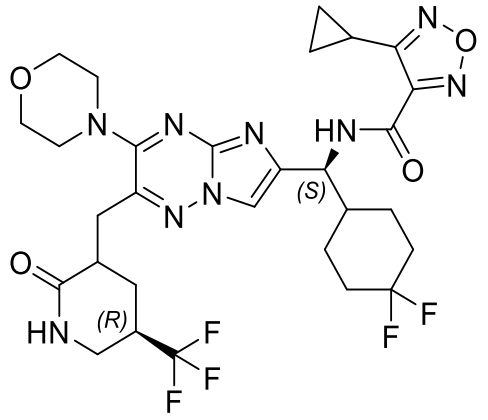
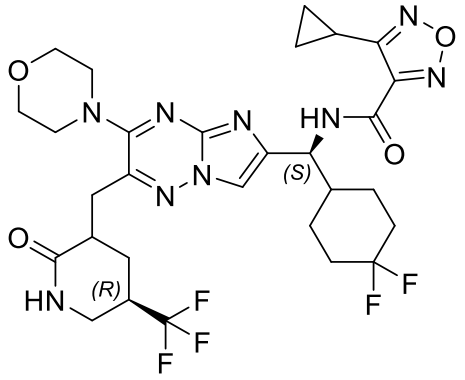
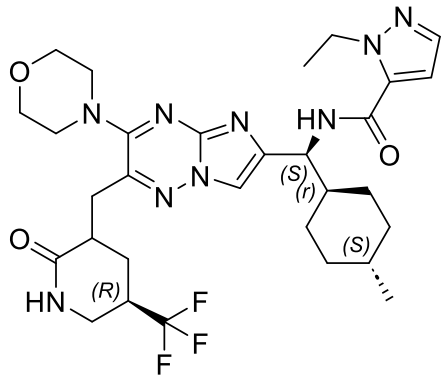
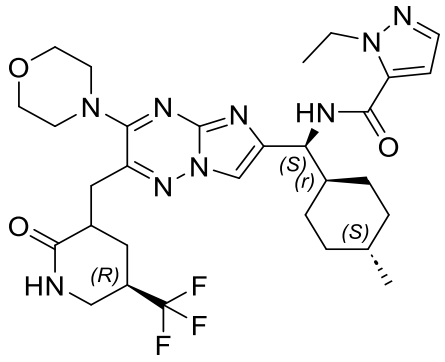

,


,

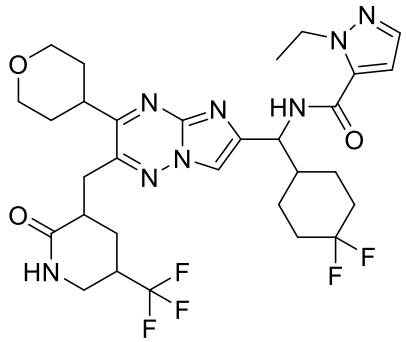

,


,

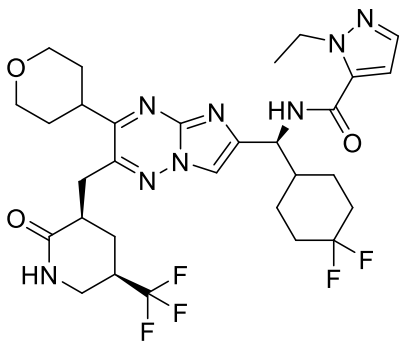

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

, y

, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

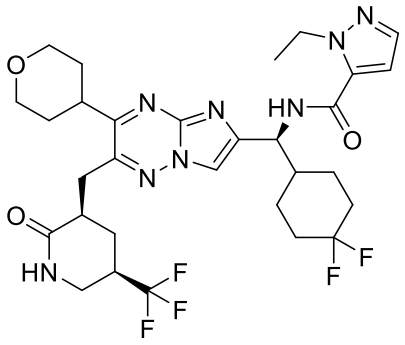
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la fórmula


, o una sal farmacéuticamente

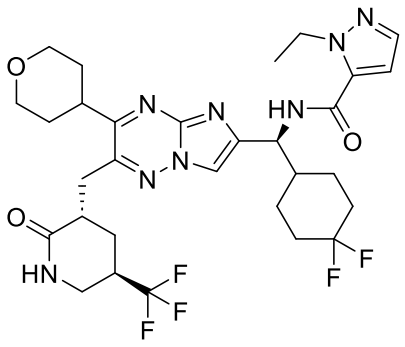
aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es



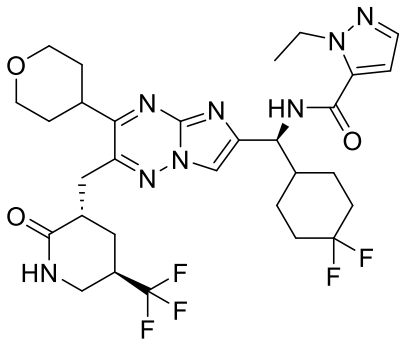
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es



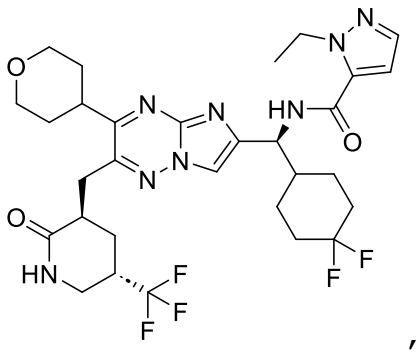
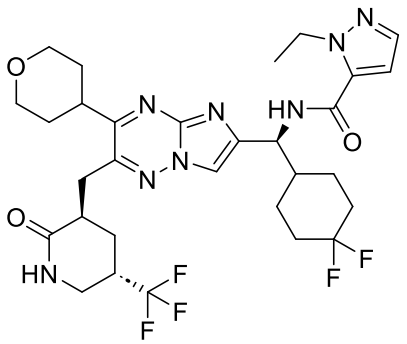
. En algunas modalidades, el compuesto es

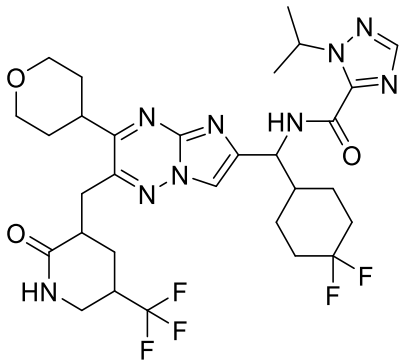
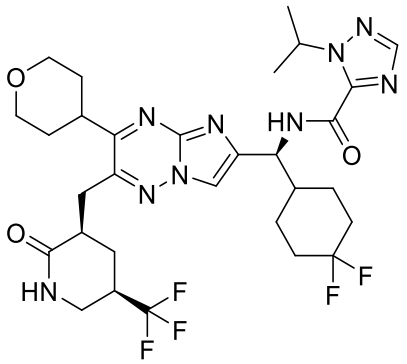


, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es

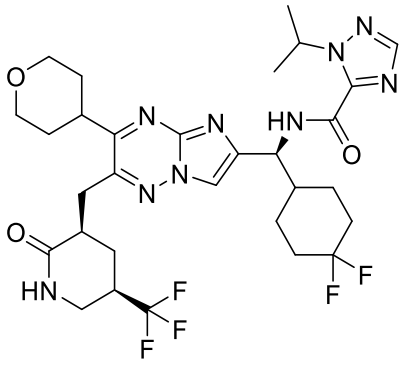


. En algunas modalidades, el compuesto

es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es  .

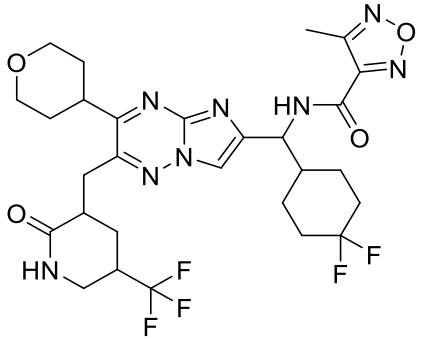
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la fórmula  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable

de este. En algunas modalidades, el compuesto es

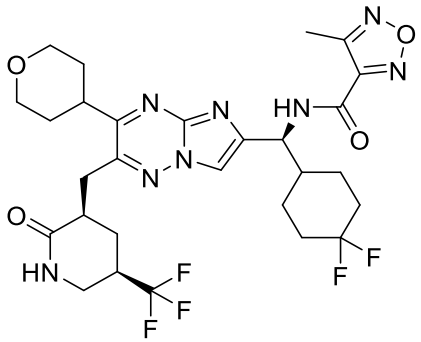


.

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la fórmula

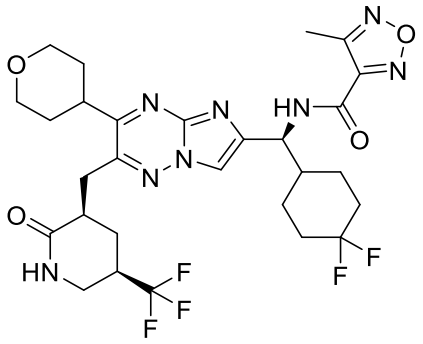


, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es



, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es



.

Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y las estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos de esta manera.

Las entidades químicas que tienen enlaces dobles carbono-carbono o enlaces dobles carbono-nitrógeno pueden existir en forma de *Z* o *E* (o forma *cis* o *trans*). Además, algunas entidades químicas pueden existir en varias formas tautoméricas. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos o sales de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) están destinados a incluir todas las formas *Z*-, *E*- y también las tautoméricas.

Los “isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los “estereoisómeros” son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Los “enantiómeros” son un

par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(±)” se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “diastereoisómeros” o “diastereómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos pero no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) en la que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, cuyos centros asimétricos se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos dichos estereoisómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras, mezclas de diastereómeros y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o

reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales. La actividad óptica de un compuesto se puede analizar mediante cualquier método adecuado, que incluye, pero no se limita a, cromatografía quiral y polarimetría, y se puede determinar el grado de predominio de un estereoisómero sobre el otro isómero.

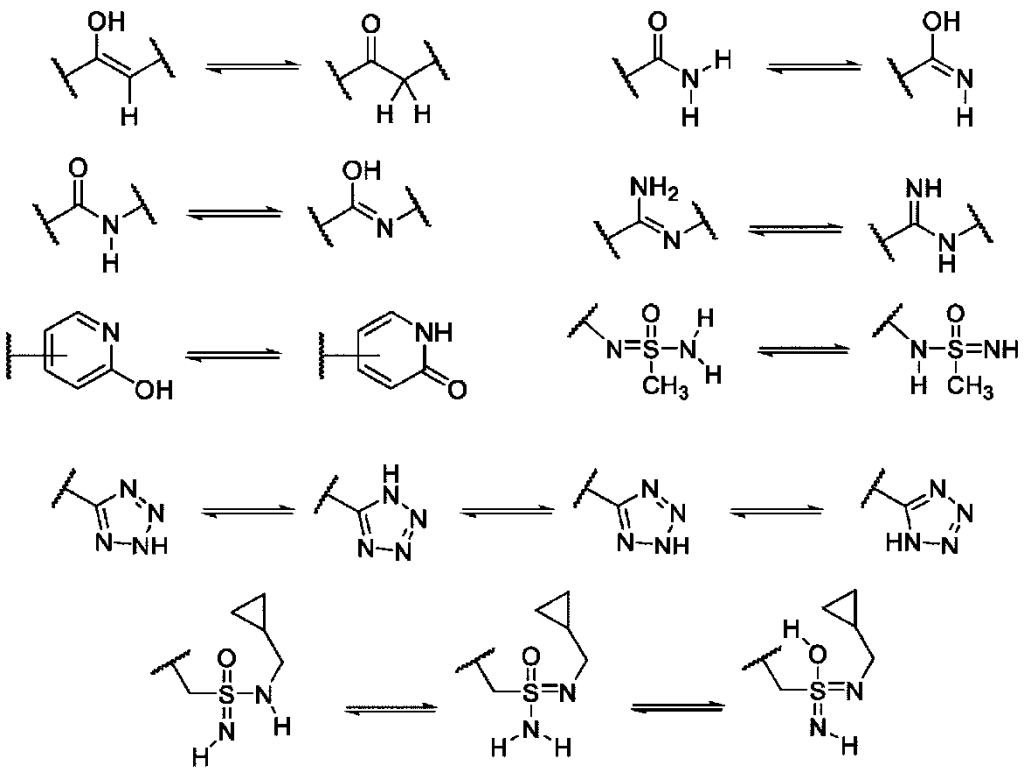
Los compuestos o sales para la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), pueden existir en algunos casos como diastereómeros, enantiómeros u otras formas estereoisoméricas. Los compuestos presentados en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los racematos, mezclas de diastereómeros y otras mezclas de estas, en la medida en que puedan ser realizadas por un experto en la técnica mediante experimentación de rutina. La separación de estereoisómeros puede realizarse mediante cromatografía o formando diastereómeros y separarse por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de estos. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley And Sons, Inc., 1981, incorporado en la presente como referencia para esta descripción). Los estereoisómeros también pueden obtenerse mediante síntesis estereoselectiva. Además, una mezcla de dos enantiómeros enriquecidos en uno de los dos se puede purificar para proporcionar una forma ópticamente enriquecida adicional del enantiómero principal por

recristalización y/o trituración. En algunos aspectos, los compuestos o sales de la Tabla 1 pueden existir como diastereómeros, enantiómeros u otras formas estereoisoméricas. En algunas modalidades, los compuestos o sales de la Tabla 1 son isómeros únicos cuya estereoquímica absoluta (*es decir*, disposición en el espacio de uno o más estereocentros) puede ser desconocida.

En ciertas modalidades, los compuestos o sales para la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) pueden comprender dos o más enantiómeros o diastereómeros de un compuesto en donde un único enantiómero o diastereómero representa al menos aproximadamente 70 % en peso, al menos aproximadamente 80 % en peso, al menos aproximadamente 90 % en peso, al menos aproximadamente 98 % en peso o al menos aproximadamente 99 % en peso o más del peso total de todos los estereoisómeros. Los métodos para producir enantiómeros sustancialmente puros son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un solo estereoisómero, *p. ej.*, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse mediante resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales se pueden separar y aislar mediante cualquier

método adecuado, incluidos, pero sin limitarse a: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quirales, separación de los diastereómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Otro enfoque para la separación de los enantiómeros es usar una columna quiral Diacel y elución usando una fase móvil orgánica tal como realizada por Chiral Technologies (www.chiraltech.com) sobre una tarifa para la base de servicio.

Un “tautómero” se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En ciertas modalidades, los compuestos o sales para la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) existen como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, puede existir un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos no limitantes de equilibrio tautomérico incluyen:



Los compuestos de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), pueden usarse en diferentes formas isotópicas enriquecidas, p. ej., enriquecidas en el contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una modalidad particular, el compuesto se deuteriza en al menos una posición. Tales formas deuteradas pueden elaborarse mediante el procedimiento descrito en las patentes de los EE. UU. núm. 5.846.514 y 6.334.997. Como se describe en las patentes de los EE. UU. núm. 5.846.514 y 6.334.997, la deuteración puede mejorar la estabilidad y/o la eficacia metabólica, lo que aumenta la duración de la acción de los fármacos.

En ciertas modalidades, los compuestos de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) tienen algunos o todos los átomos ^{1}H reemplazados con átomos ^{2}H. Los métodos

de síntesis para los compuestos que contienen deuterio se conocen en la técnica e incluyen, solo a manera de ejemplo no limitante, los siguientes métodos sintéticos.

Los compuestos sustituidos con deuterio se sintetizan usando varios métodos tales como los descritos en: Dean, Dennis C.; Editor. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

Los materiales de inicio deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos en la presente para proporcionar la síntesis de compuestos que contienen deuterio. Los números grandes de reactivos y bloques formadores que contienen deuterio están disponibles comercialmente de proveedores químicos, tales como Aldrich Chemical Co.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo

de un carbono por carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente descripción.

Los compuestos de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), opcionalmente contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden etiquetarse con isótopos, tales como, por ejemplo, deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono--14 (^{14}C). También se contemplan todas lassustituciones isotópicas con ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, y ^{125}I. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

En la presente se incluyen sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b). Los compuestos de la presente descripción pueden poseer grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, pueden reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Alternativamente, los compuestos que están inherentemente cargados, tales como aquellos con un nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contraión adecuado, p. ej., un haluro tal como bromuro, cloruro o fluoruro.

En ciertas modalidades, los compuestos o sales de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) pueden ser profármacos. El término "profármaco" pretende abarcar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes farmacéuticos de la presente descripción. Un método para preparar un profármaco es incluir una o más porciones seleccionadas que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras modalidades, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped, tal como células diana específicas en el animal huésped.

En algunas modalidades, el diseño de un profármaco aumenta la lipofilia del agente farmacéutico. En algunas modalidades, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad en agua efectiva. Ver, p. ej., Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, todas incorporadas en la presente como referencia). De acuerdo con otra modalidad, la presente

descripción proporciona métodos para producir los compuestos definidos anteriormente. Los compuestos pueden sintetizarse usando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles.

Se conocen en la técnica transformaciones y metodologías de química sintética útiles para sintetizar los compuestos descritos en la presente e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

Formulaciones farmacéuticas

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares. La formulación puede

modificarse dependiendo de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, sal o conjugado se pueden fabricar, por ejemplo, al liofilizar el compuesto, sal o conjugado, mezclar, disolver, emulsionar, encapsular o atrapar el conjugado. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir los compuestos, sales o conjugados en una forma de base libre o una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas a menudo también pueden comprender más de un compuesto activo (p. ej., un compuesto, sal o conjugado y otros agentes) según sea necesario para la indicación particular que se está tratando. Los compuestos activos pueden tener actividades complementarias que no se afectan adversamente entre sí. Dichas moléculas pueden estar presentes en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito previsto.

Un compuesto o sal de cualquiera de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), puede formularse en cualquier formulación farmacéutica adecuada. Una formulación farmacéutica de la presente descripción contiene típicamente un ingrediente activo (por ejemplo, compuesto o sal de cualquiera de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), y uno o más excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que incluyen, entre otros: diluyentes y agentes de relleno sólidos inertes, diluyentes, solución acuosa estéril y

diversos solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, antioxidantes, solubilizantes y adyuvantes.

En ciertas modalidades, un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), se formula con un agente quelante u otro material capaz de unirse a iones metálicos, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales son capaces de mejorar la estabilidad de un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b).

Las formulaciones farmacéuticas pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada, que puede depender de la vía de administración.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica para la administración oral que contiene al menos un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral. La composición puede estar en forma de un sólido, líquido, gel, semilíquido o semisólido. En algunas modalidades, la composición comprende además un segundo agente.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosis discretas, tales como cápsulas duras o blandas, pastillas, trociscos, píldoras o comprimidos, o líquidos o espray de aerosoles, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo

como un polvo o en gránulos, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o polvos o gránulos dispersables, o jarabes o elíxires. Tales formas de dosis se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia, que típicamente incluyen la etapa de poner el(los) ingrediente(s) activo(s) en asociación con el portador. En general, la composición se preparan mezclando minuciosa y uniformemente los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dándole forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el (los) ingrediente(s) activo(s) en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente tal como, pero sin limitación, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto o sal en polvo de cualquiera de las Fórmulas (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), humedecida con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar a partir de un compuesto o sal de cualquiera de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones para tal composición farmacéutica son bien conocidas en la técnica. Ver, p. ej., Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999).

Métodos de tratamiento

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular IL-17 a en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), o una composición farmacéutica de este.

Los niveles aumentados de IL-17A se han asociado con varias condiciones que incluyen inflamación de las vías respiratorias, artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), osteoartritis, erosión ósea, abscesos y adhesiones intraperitoneales, trastorno inflamatorio intestinal (IBD, por sus siglas en inglés), rechazo de aloinjerto, psoriasis,

artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, ciertos tipos de cáncer, angiogénesis, aterosclerosis y esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés). Tanto la IL-17A como la IL-17R están regulados positivamente en el tejido sinovial de pacientes con RA. La IL-17A ejerce su papel en la patogénesis de RA a través de las vías dependientes e independientes de IL-1-β y TNF-α. La IL-17A estimula la secreción de otras citocinas y quimiocinas, p. ej., TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 y Gro-α. La IL-17A contribuye directamente a la progresión de la enfermedad en RA. La inyección de IL-17A en la rodilla de ratón promueve la destrucción articular independientemente de la actividad de la β-I β (*Ann Rheum Dis* 2000, 59:529-32). El anticuerpo anti-IL-1β no tiene ningún efecto sobre la inflamación y el daño articular inducidos por la IL-17A (*J. Immunol* 2001, 167:1004-1013). En un modelo de artritis murina inducida por la pared celular estreptocócica (SCW, por sus siglas en inglés), la infiltración celular inflamatoria y el agotamiento de proteoglicano inducidos por IL-17A en ratones de tiempo silvestre y con inactivación de IL-1β e inactivación de TNF-α. Los ratones con inactivación de IL-17A son fenotípicamente normales en ausencia de exposición antigénica, pero tienen artritis marcadamente reducida después de la inmunización con colágeno tipo II (*J. Immunol* 2003, 171:6173-6177). También se han observado niveles aumentados de células secretoras de IL-17A en las articulaciones facetarias de

pacientes que padecen espondilitis anquilosante (H Appel et al., *Arthritis Res Therap.* 2011, 13:R95).

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por inflamación del sistema nervioso central (SNC, por sus siglas en inglés) con daño a la funda de la mielina que rodea los axones. Un sello distintivo de la MS es que las células T se infiltran en el SNC. Se detectan números más altos de células mononucleares (MNC, por sus siglas en inglés) sanguíneas que expresan ARNm de IL-17A durante la exacerbación clínica de MS en comparación con la remisión (*Multiple Sclerosis*, 5:101-104, 1999). Además, la encefalomielitis autoinmunitaria experimental ("EAE", por sus siglas en inglés), un modelo animal preclínico para la MS se suprime significativamente en ratones con inactivación de IL-17A.

En ciertos aspectos, la descripción proporciona métodos para modular la IL-17A en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar a dicho sujeto un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b). En ciertas modalidades, un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) inhibe la actividad de IL-17A en un sujeto que lo necesita.

En ciertas modalidades, un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), puede usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada directa o indirectamente por IL-17A. Tales enfermedades

incluyen enfermedades y afecciones inflamatorias, enfermedades proliferativas (p. ej., cáncer), enfermedades autoinmunitarias y otras enfermedades descritas en la presente. Los métodos implican, generalmente, administrar cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos descritos en la presente o una composición farmacéutica de estos al sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad o afección inflamatoria se selecciona de psoriasis en placas, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, artritis reumatoide, psoriasis palmoplantar, espondiloartritis, y uveítis no infecciosa.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método de un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección inflamatoria en un sujeto necesita de este, que comprende administrar al sujeto un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), o una composición farmacéutica de este. En ciertas modalidades, un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b) se administra a un sujeto que lo necesita para tratar una enfermedad o afección inflamatoria, p. ej., psoriasis.

En ciertas modalidades, un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), se usa para tratar o prevenir una enfermedad o afección inflamatoria

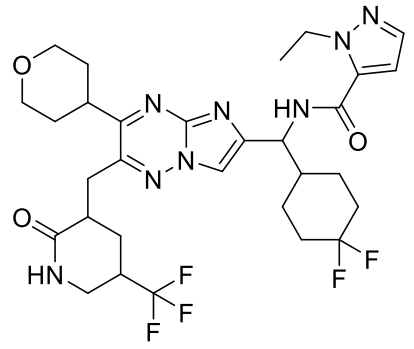
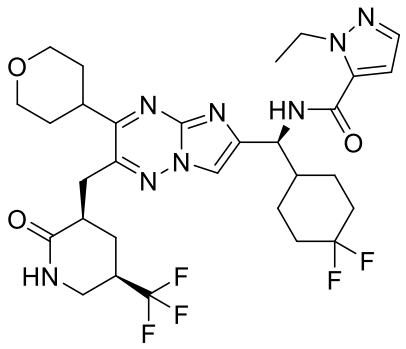
se selecciona de psoriasis de placa, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, hidradenitis supurativa, artritis reumatoide, psoriasis palmoplantar, espondiloartritis y uveítis no infecciosa. En ciertas modalidades, se usa un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), para tratar o prevenir la psoriasis. En ciertas modalidades, se usa un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b), para el tratamiento o prevención de una afección que incluye, pero no se limita a, inflamación de las vías respiratorias, espondilitis anquilosante, asma, RA (que incluye RA juvenil), así como otros trastornos, afecciones o enfermedades inflamatorios.

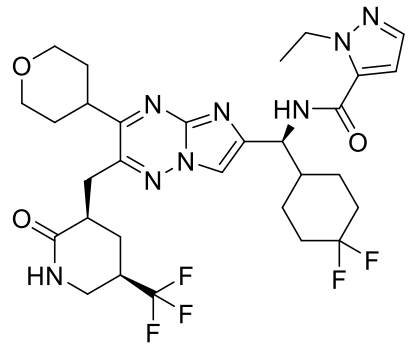
En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de la psoriasis que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b).

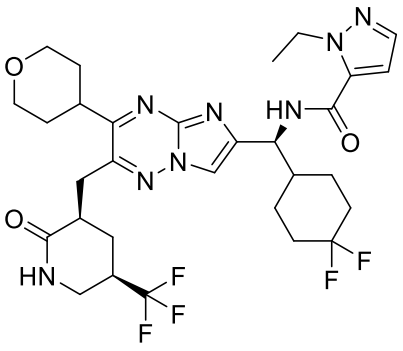
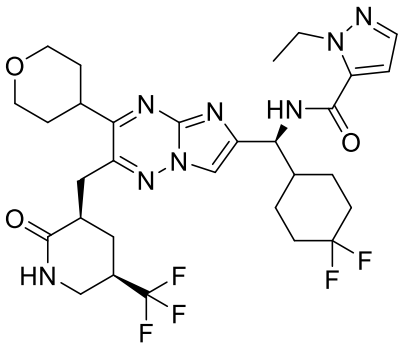
En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b).

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar espondilitis

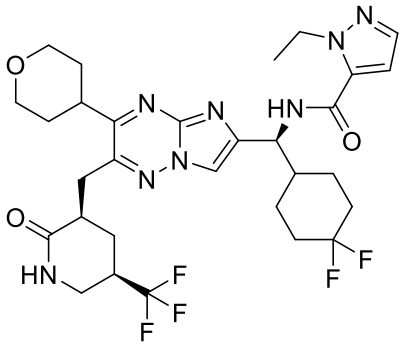
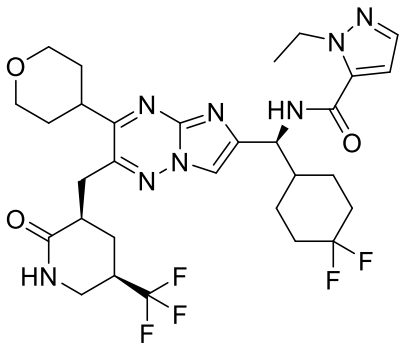
anquilosante; el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o sal de la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b).

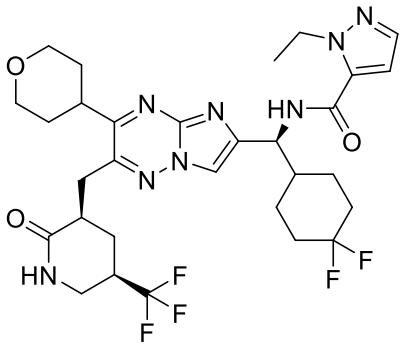
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o una afección inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis eritrodérmica, psoriasis guttata, hidradenitis supurativa, psoriasis inversa, uveítis no infecciosa, psoriasis palmoplantar, psoriasis en placas, psoriasis pustulosa, artritis reumatoide, y espondiloartritis, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es  , o una

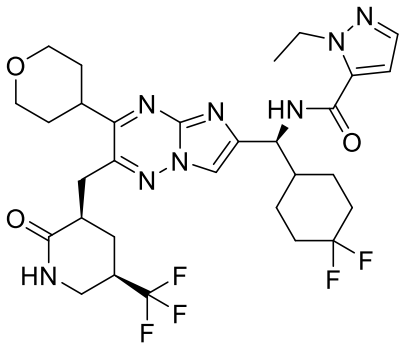
sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es  .

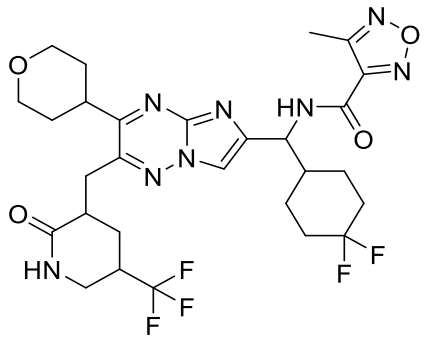
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar la psoriasis que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

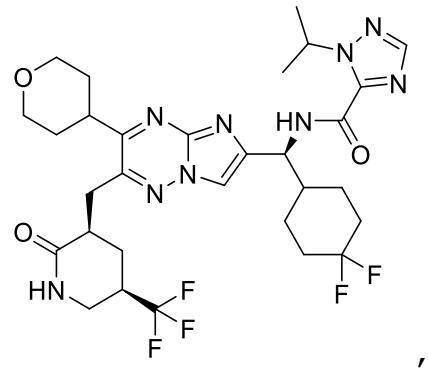
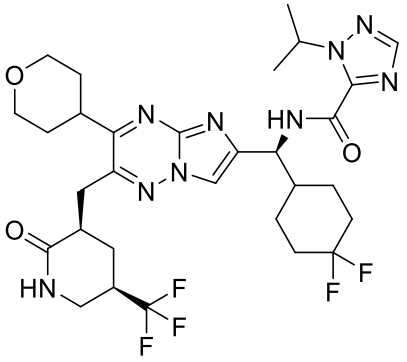
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar la artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un

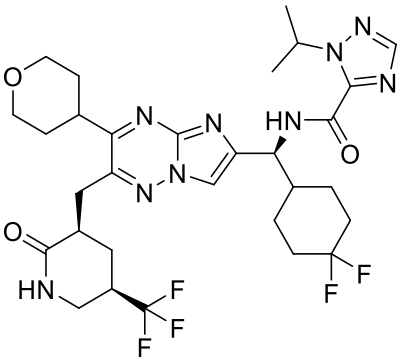
compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

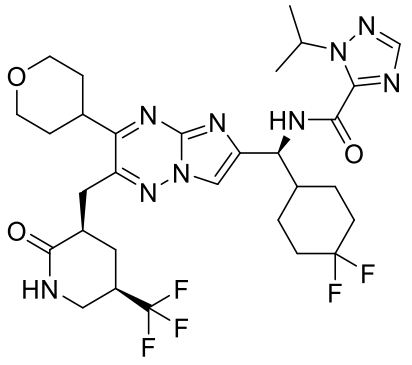
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar espondilitis anquilosante; el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal

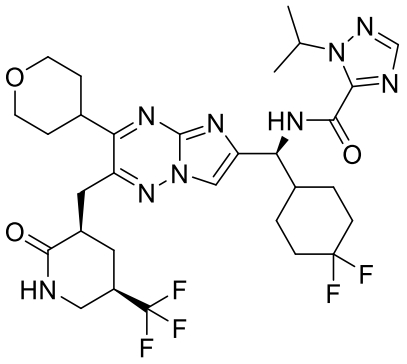
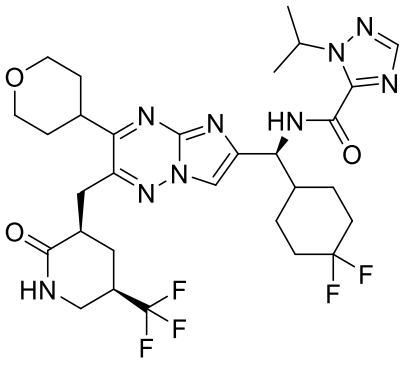
farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o una afección inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis eritrodérmica, psoriasis guttata, hidradenitis supurativa, psoriasis inversa, uveítis no infecciosa, psoriasis palmoplantar, psoriasis en placas, psoriasis pustulosa, artritis reumatoide, y espondiloartritis, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas

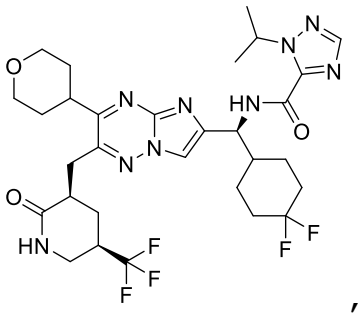
modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es  .

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar la psoriasis que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal

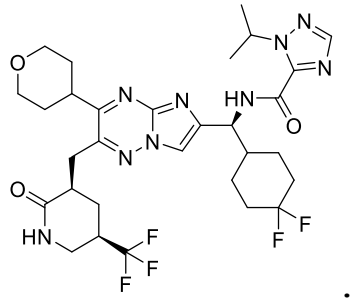
farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

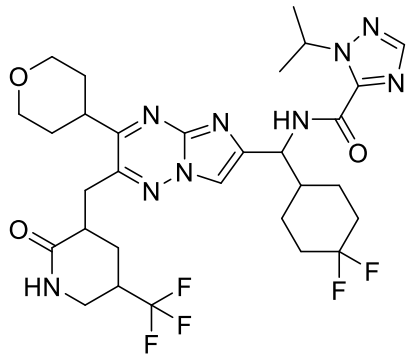
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar la artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

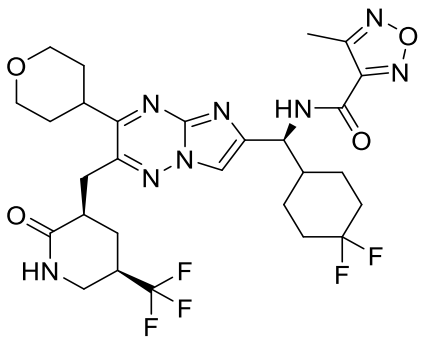
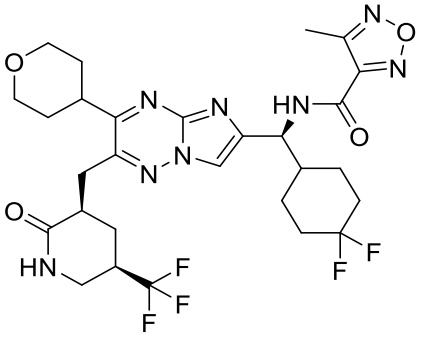
En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar espondilitis anquilosante; el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:

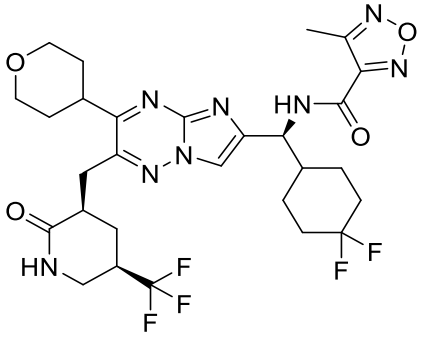


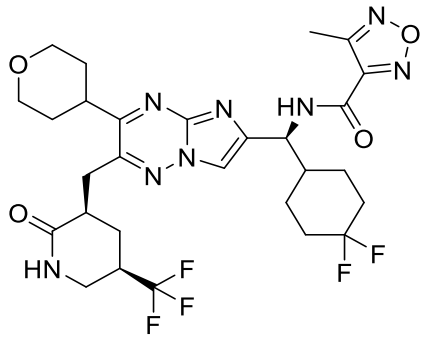
, o una sal farmacéuticamente aceptable.

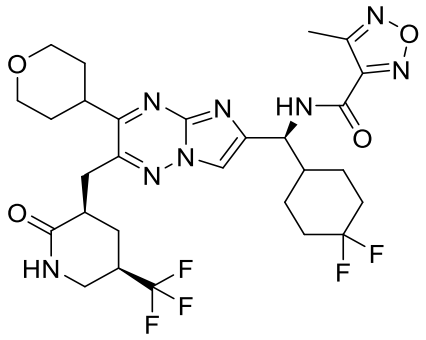
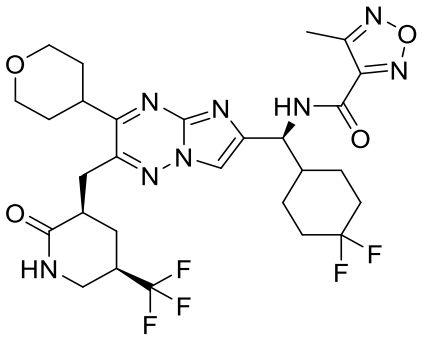
En algunas modalidades, el compuesto es  .

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o una afección inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis eritrodérmica, psoriasis guttata, hidradenitis supurativa, psoriasis inversa, uveítis no infecciosa, psoriasis palmoplantar, psoriasis en placas, psoriasis pustulosa, artritis reumatoide, y espondiloartritis, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas

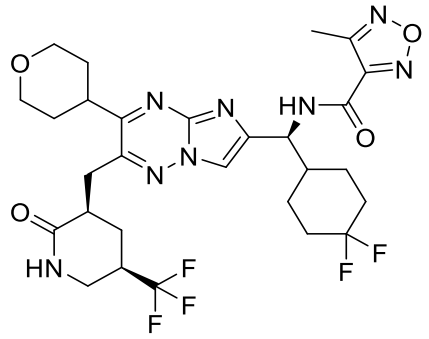
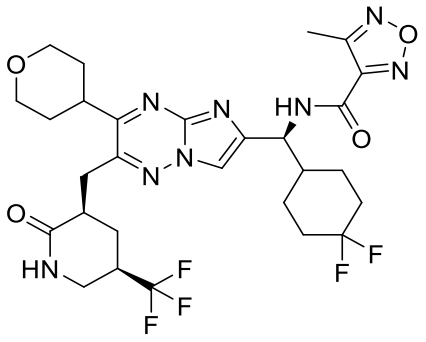
modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto es  .

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar la psoriasis que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal

farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar la artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar espondilitis anquilosante; el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita

un compuesto de la fórmula:  , o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto es  .

Ejemplos

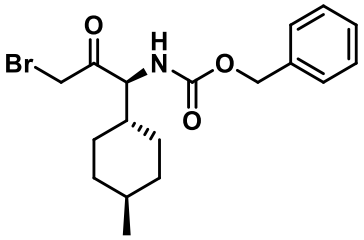
La invención que se describe ahora en general, se comprenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen simplemente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y modalidades de la presente invención y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

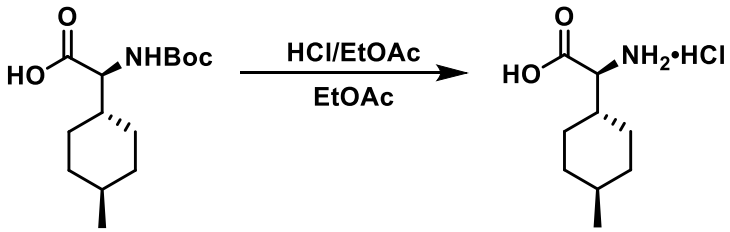
Los siguientes esquemas sintéticos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitativos. Los siguientes ejemplos ilustran los diversos métodos de elaboración de compuestos descritos en la presente. Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de elaborar estos compuestos mediante métodos similares o al combinar otros métodos conocidos por un experto en la

técnica. También se entiende que un experto en la técnica sería capaz de realizar, de una manera similar a la descrita a continuación mediante el uso de materiales iniciales adecuados y modificar la vía sintética según sea necesario. En general, los materiales iniciales y los reactivos pueden obtenerse de proveedores comerciales o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica o prepararse como se describe en la presente.

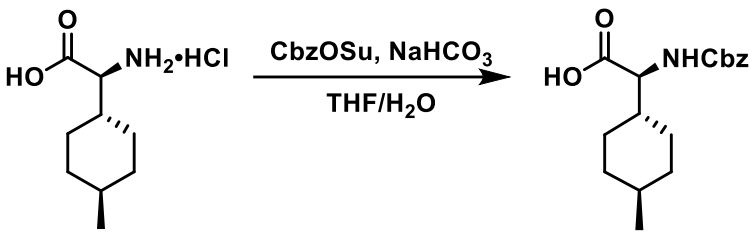
Los Ejemplos 1-313 muestran procedimientos ilustrativos para la preparación de los moduladores de IL-17A reivindicados. El Ejemplo 314 proporciona datos de inhibición de IC_{50} de IL-17 A/A y A/F y el Ejemplo 315 proporciona datos de biodisponibilidad oral en ratón.

Ejemplo 1: Preparación de ((*S*)-3-bromo-1-((1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo



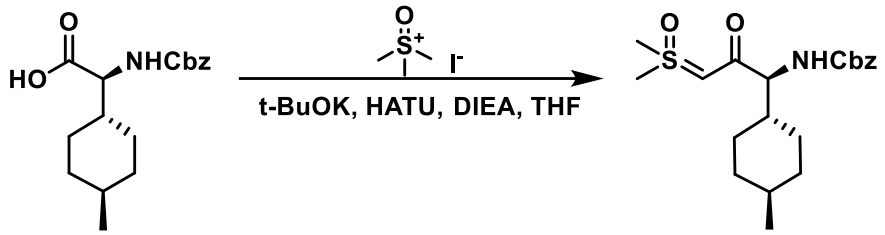


A una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil) acético (250 g, 921 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (500 ml) se añadió una solución de HCl en EtOAc (4 M, 2,5 L, 10,8 eq). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura mantenida entre 0 y 10 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido ((*S*)-2-amino-2-(1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil) acético (200 g, bruto, sal de HCl) como un sólido blanco.



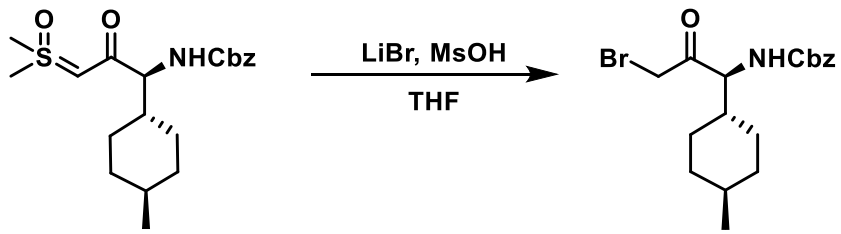
A una solución de ácido (*S*)-2-amino-2-(1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil) acético (193 g, 934 mmol, 1,00 eq) en THF (800 ml) y agua (800 ml) se le añadió carbonato de potasio (387 g, 2,80 mol, 3,00 eq) seguido por *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (233 g, 934 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura mantenida entre 10 y 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con isopropanol

a 25 °C durante 30 minutos para proporcionar ácido (*S*)-2-((((benciloxi)carbonil)amino)-2-(1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil) acético (200 g, 633 mmol, 67,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+Na]^+$ = 328,2 m/z.



A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (648 g, 2,95 mol, 3,00 eq) en THF (1500 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (330 g, 2,95 mol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h (Reacción 1). En un matraz separado, a una solución de ácido (*S*)-2-((((benciloxi)carbonil)amino)-2-(1*R*, 4*S*)-4-metilciclohexil) acético (300 g, 982 mmol, 1,00 eq) en THF (1500 ml) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (165 g, 1,28 mol, 222 ml, 1,30 eq) seguido de Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 448 g, 1,18 mol, 1,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas antes de añadir la solución de trimetilsulfoxonio al aducto de HATU lentamente a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se diluyó con EtOAc.

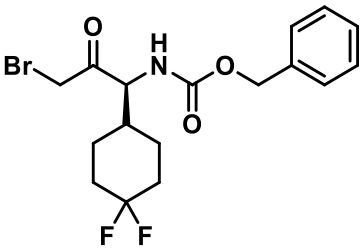
Se realizó una extracción dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar ((*S*)-3-(dimetil(oxo)-1^6-sulfaneiliden)-1-((1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (400 g, crudo) (400 g, bruto) como un sólido blanquecino. LCMS $[M+H]^+$ = 380,1 m/z.

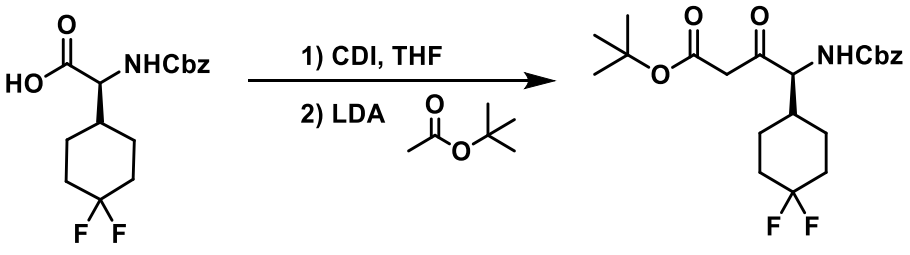


A una solución de ((*S*)-3 (dimetil(oxo)-l)^6-sulfanoilideno)-1-((1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (150 g, 395 mmol, 1,00 eq) en THF (1500 ml) se añadió bromuro de litio (34,3 g, 395 mmol, 1,00 eq) seguido por ácido metanosulfónico (38,0 g, 395 mmol, 28,1 ml, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo que se

purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 250 * 100 mm * 10 mm; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 60 % -80 %) para producir ((*S*)-3-bromo-1-((1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (18,2 g, 47,8 mmol, 12,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,31-7,37 (m, 5H), 5,31-5,33 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,58-4,60 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 4H), 1,42-1,48 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 2H), 0,91-1,10 (m, 3H), 0,86-0,88 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 382,1 m/z.

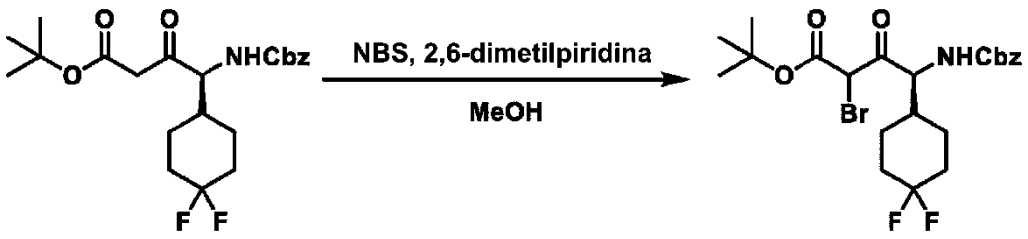
Ejemplo 2: Preparación de (S)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo





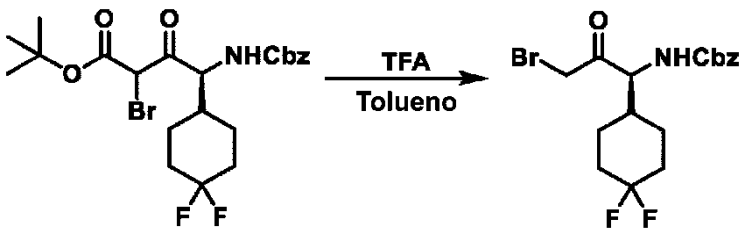
Una solución de ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (30,0 g, 91,6 mmol, 1,00 eq) en THF (320 ml) y se agitó 1,1'-carbonildiimidazol (16,3 g,

100 mmol, 1,10 eq) a 0 °C durante 2 horas. Mientras tanto, a una solución de acetato de *terc*-butilo (31,9 g, 274 mmol, 36,8 ml, 3,00 eq) en THF (200 ml) se le añadió una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 160 ml, 3,50 eq), y la mezcla se agitó a −70 °C durante 1 hora. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se agitaron a −70 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo /EtOAc) para producir (*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (30,0 g, 70,5 mmol, 76,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+Na]^+$ = 448,1 m/z.



A una solución de (*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (30,0 g, 70,5 mmol, 1,00 eq) en MeOH (300 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (10,0 g,

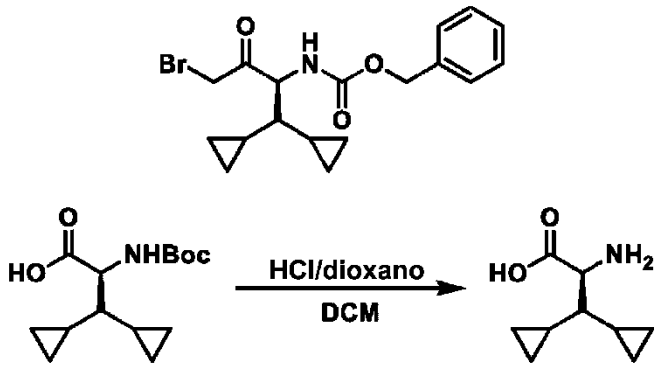
56,4 mmol, 0,800 eq) y 2,6-dimetilpiridina (610 mg, 5,64 mmol, 0,08 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (*4S*)-4-((benciloxi)carbonil)amino)-2-bromo-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (20,0 g, 39,6 mmol, 56,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo.



A una solución de (*4S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-bromo-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-oxobutanoato (20,0 g, 39,6 mmol, 1,00 eq) en tolueno (300 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (27,1 g, 237 mmol, 17,6 ml, 6,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición básica; columna:

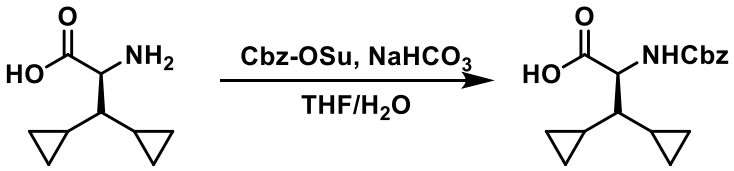
Kromasil Eternity XT (250 mm x 80 mm, 10 mm); fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 45 % -70 %) para proporcionar (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo. El compuesto del título se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OJ (250 mm x 50 mm, 10 mm); fase móvil: [Neu-MeOH]; B %: 20 %); (12,0 g, 26,4 mmol, 66,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,04 - 7,34 (m, 5H), 5,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 - 2,12 (m, 2H), 1,97 - 1,94 (m, 1H), 1,81 - 1,35 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 404,0 m/z.

Ejemplo 3: Preparación de (S)-(4-bromo-1,1-diciclopropil-3-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo



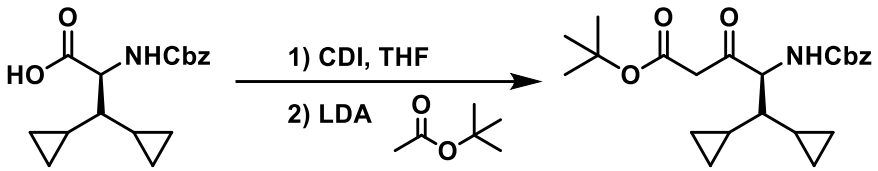
Una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3,3-diciclopropilpropanoico (15,0 g, 55,6 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (150 ml) y ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 25,0 mL, 1,80 eq) se

agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-3,3-diciclopropilpropanoico (11,0 g, 53,4 mmol, rendimiento 96,0 %, sal HCl) en forma de un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 170,1 *m/z*.



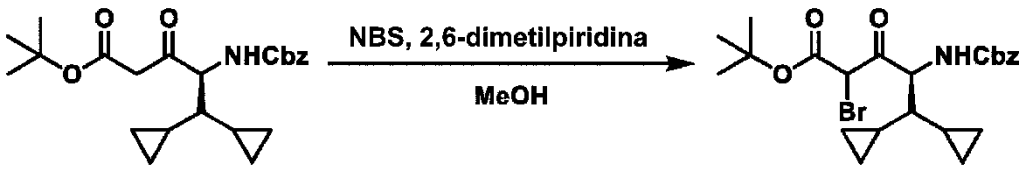
A una solución de ácido (*S*)-2-amino-3,3-diciclopropilpropanoico (11,0 g, 53,4 mmol, 1,00 eq, sal de HCl) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50,0 ml) se le añadió (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) carbonato de bencilo (26,7 g, 106 mmol, 2,00 eq) y hidrogenocarbonato de sodio (13,5 g, 160 mmol, 6,24 ml, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico a pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,3-diciclopropilpropanoico (10,0 g, 32,9 mmol, 61,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,30 (m, 5H), 5,57

(d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,73 - 4,47 (m, 1H), 0,88 - 0,67 (m, 3H), 0,59 - 0,35 (m, 4H), 0,32 - 0,13 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ = 304,2 *m/z*.

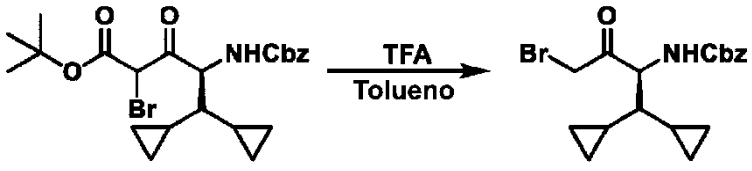


Una solución de ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,3-diciclopropilpropanoico (20,0 g, 65,9 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (250 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (11,8 g, 72,5 mmol, 1,10 eq) se agitó a 0 °C durante 2 horas. Mientras tanto, a una solución de acetato de *terc*-butilo (23,0 g, 198 mmol, 26,5 ml, 3,00 eq) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadió una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 98,9 ml, 3,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Las dos mezclas de reacción se mezclaron y se agitaron a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo).) para proporcionar (*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-5,5-diciclopropil-3-oxopentanoato de *terc*-butilo (15,0 g,

37,3 mmol, 56,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+Na]^+$ = 424,3 *m/z*.



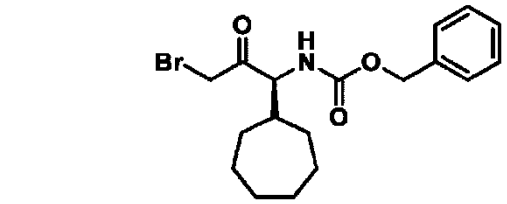
A una solución de (*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-5,5-diciclopropil-3-oxopentanoato de *terc*-butilo (15,0 g, 37,3 mmol, 1,00 eq) en metanol (150 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (5,32 g, 29,8 mmol, 0,800 eq) y 2,6-dimetilpiridina (321 mg, 2,99 mmol, 348 µL, 0,0800 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (*4S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-bromo-5,5-diciclopropil-3-oxopentanoato de *terc*-butilo (15,0 g, 31,2 mmol, 83,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 480,2 *m/z*.

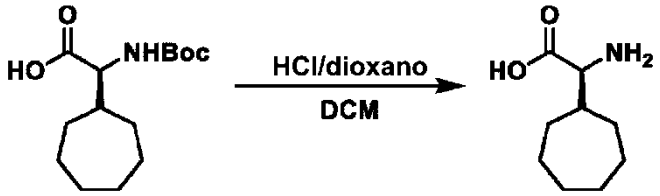


A una solución de (4*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-bromo-5,5-diciclopropil-3-

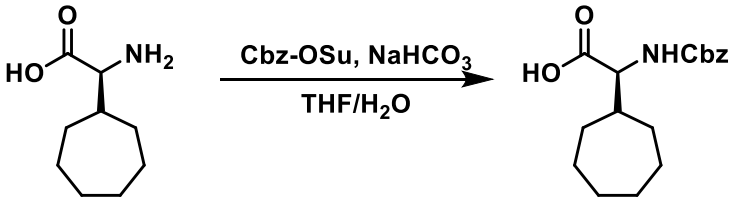
oxopentanoato de *terc*-butilo (15,0 g, 31,2 mmol, 1,00 eq) en tolueno (150 mL) se añadió ácido trifluoroacético (17,8 g, 156 mmol, 11,5 ml, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrogeno de sodio a pH = 7 y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición neutra; columna: Kromasil Eternity XT (250 mm x 80 mm, 10 µm); fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-acetonitrilo]; B %: 45 % -75 %) para producir (*S*)-(4-bromo-1,1-diciclopropil-3-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo. El compuesto del título se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OJ (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: [Neu-MeOH]; B %: 20 % -20 %, 4,3 min); (6,00 g, 15,7 mmol, 50,3 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,31 (m, 5H), 5,65 - 5,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 0,79 - 0,63 (m, 3H), 0,59 - 0,41 (m, 4H), 0,30 - 0,14 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ = 380,1 *m/z*

Ejemplo 4: Preparación de (S)-(3-bromo-1-cicloheptil-2-oxopropil)carbamato de bencilo



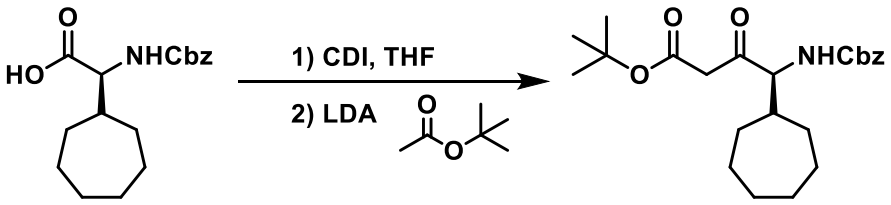


A una solución de ácido (*S*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-cicloheptilacético (45,0 g, 147 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (400 ml) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (4,00 M, 368 mL, 10,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-amino-2-cicloheptilacético (30,0 g, 144 mmol, 97,9 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 172,2 *m/z*.



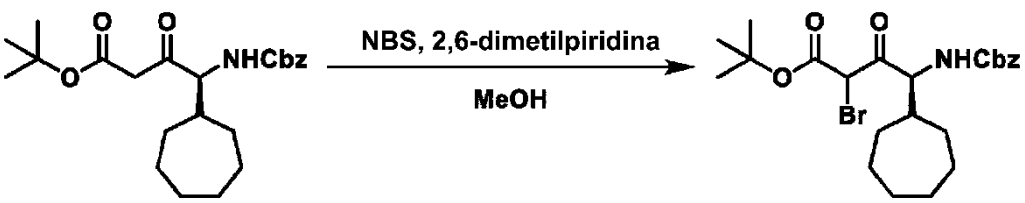
A una solución de (*S*)-2-amino-2-cicloheptilacético (30,0 g, 144 mmol, 1,00 eq, sal de HCl) en tetrahidrofurano (300 ml) y agua (100 ml) se le añadió (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de bencilo (71,9 g,

288 mmol, 2,00 eq) y carbonato de hidrogeno de sodio (36,4 g, 433 mmol, 16,8 ml, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico para ajustar pH = 2, extraído con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil) amino)-2-cicloheptilacético (43,0 g, 140 mmol, 97,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,27 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,40 - 4,37 (dd, *J1* = 4,0, *J2* =8,8 Hz, 1H), 2,19 - 2,05 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,30 (m, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 306,1 *m/z*.

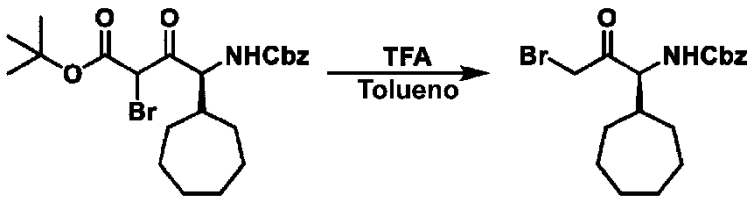


Una solución de ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-cicloheptilacético (56,0 g, 183 mmol, 1,00 eq) y 1,1'-carbonildiimidazol (32,7 g, 201 mmol, 1,10 eq) en tetrahidrofurano (600 ml)

se agitó a 0 °C durante 2 horas. Mientras tanto, a una solución de acetato de *terc*-butilo (63,9 g, 550 mmol, 73,7 ml, 3,00 eq) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 275 ml, 3,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Las dos mezclas de reacción se mezclaron y se agitaron a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-cicloheptil-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (36,0 g, 89,2 mmol, rendimiento del 48,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,50 - 4,47 (dd, *J1* = 3,6, *J2* = 8,8 Hz, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,85 - 1,55 (m, 7H), 1,49 - 1,44 (m, 11H), 1,39 - 1,13 (m, 3H). LCMS $[M+Na]^+$ = 426,2 *m/z*.



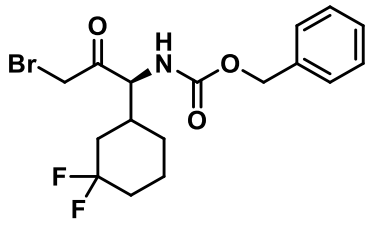
A una solución de (*S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-cicloheptil-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (36,0 g, 89,2 mmol, 1,00 eq) en metanol (400 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (13,5 g, 75,8 mmol, 0,85 eq) y 2,6-dimetilpiridina (771 mg, 7,14 mmol, 0,08 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (*4S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-bromo-4-cicloheptil-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (40,0 g, 82,9 mmol, rendimiento del 92,9 %) como un aceite amarillo.

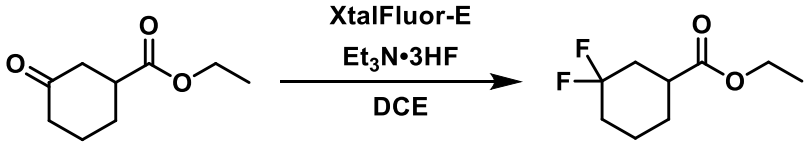


A una solución de (*4S*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-bromo-4-cicloheptil-3-oxobutanoato de *terc*-butilo (40,0 g, 82,9 mmol, 1,00 eq) en tolueno (400 ml) se añadió ácido trifluoroacético (56,7 g, 497 mmol, 36,8 ml, 6,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de

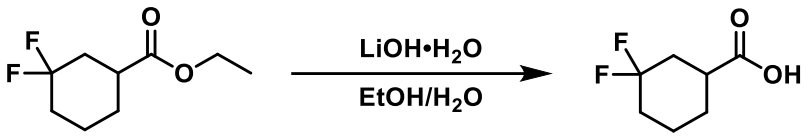
reacción se diluyó con agua y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para ajustar el pH = 9. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparatoria (condición básica; columna: Kromasil Eternity XT (250 mm x 80 mm, 10 µm); fase móvil: [agua (NH_4OH)-acetonitrilo]; B %: 55 % -85 %, 20 minutos) para proporcionar (*S*)-(3-bromo-1-cicloheptil-2-oxopropil)carbamato de bencilo. El compuesto del título se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OJ (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % NH_3H_2O en IPA]; B %: 20 % -20 %, 3 min); (11,3 g, 29,5 mmol, 35,6 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 1H), 1,70 - 1,28 (m, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 384,2 *m/z*.

Ejemplo 5: Preparación de (1S)-3-bromo- 1-(3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo

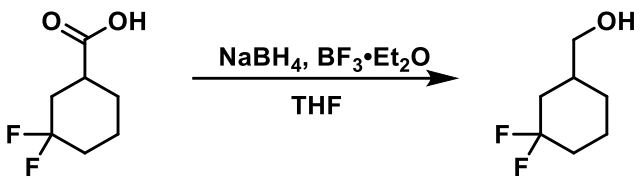




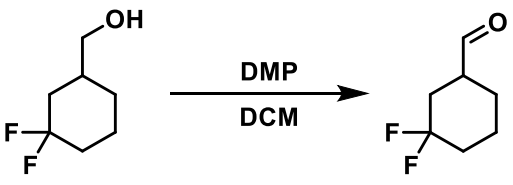
A una solución de tetrafluoroborato de *N*,*N*-dietilamino-*S*,*S*-difluorosulfinio (5,05 kg, 22,0 mol, 2,50 eq) y trihidrofluoruro de trietilamina (2,13 kg, 13,2 mol, 2,15 L, 1,50 eq) en 1,2-dicloroetano (25,0 L) se añadió gota a gota 3-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (1,50 kg, 8,81 mol, 1,00 eq) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (15,0 l) a 20 °C y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y salmuera. Después de la concentración a presión reducida para dar un residuo, se realizó una destilación al vacío (80 °C, -0,095 Mpa) para obtener 3,3-difluorociclohexano-1-carboxilato de etilo (1,26 kg, 6,56 mol, 74,38 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,57- 2,64 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,78-1,94 (m, 2H), 1,53-1,73 (m, 2H), 1,35-1,45 (m,1 H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



A una solución de 3,3-difluorociclohexano-1-carboxilato de etilo (1,26 kg, 6,56 mol, 1,00 eq) en etanol (7,56 L) y agua (5,04 L) se le añadió en porciones hidróxido de litio monohidrato (330 g, 7,88 mol, 1,20 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con una solución acuosa de 3M de ácido clorhídrico para ajustar el pH = 3 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se agitó en éter de petróleo a temperatura ambiente durante 5 horas para proporcionar ácido 3,3-difluorociclohexano-1-carboxílico (655 g, 3,99 mol) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,66-2,72 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,06- 2,14 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 1,57-1,76 (s, 2H), 1,40-1,49 (m, 1H).

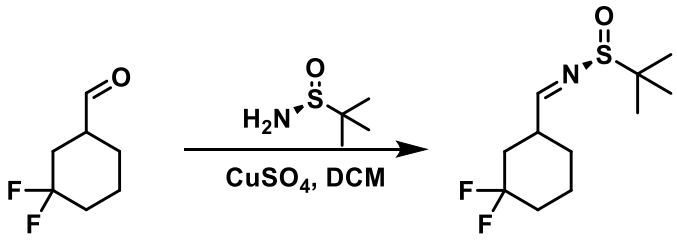


A una solución de ácido 3,3-difluorociclohexano-1-carboxílico (50,0 g, 305 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añadió en porciones borohidruro de sodio (12,7 g, 335 mmol, 1,10 eq) a 0 °C seguido de una adición gota a gota de dietileterato de trifluoruro de boro (43,2 g, 305 mmol, 37,5 ml, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (3,3-difluorociclohexil) metanol (45,0 g, 300 mmol, 98,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,22-3,32 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 4H), 1,35-1,51 (m, 2H), 0,95-1,02 (m, 1H).



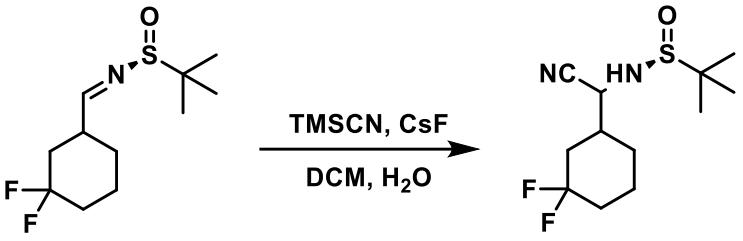
A una solución de (3,3-difluorociclohexil) metanol (40,0 g, 266 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 L) se le añadió periodinano de Dess-Martin (124 g, 293 mmol, 90,8 ml, 1,10 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción

se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante recristalización a partir de éter de petróleo a 20 °C para proporcionar 3,3-difluorociclohexano-1-carbaldehído (39,0 g, 263 mmol, 98,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 4H), 1,51-1,57 (m, 1H).



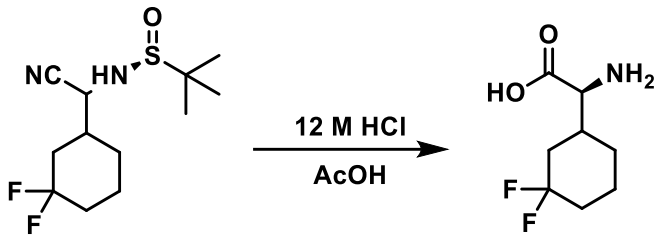
A una solución de 3,3-difluorociclohexano-1-carbaldehído (39,0 g, 263 mmol, 1,00 eq) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (38,2 g, 316 mmol, 1,20 eq) en diclorometano (600 ml) se le añadió sulfato de cobre (42,0 g, 263 mmol, 40,4 ml, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((3,3-difluorociclohexil) metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (49,0 g, 195 mmol, 74,0 % de rendimiento) como

un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00-8,02 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,11-2,13 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,53-1,84 (m, 5H), 1,18 (s, 9H).

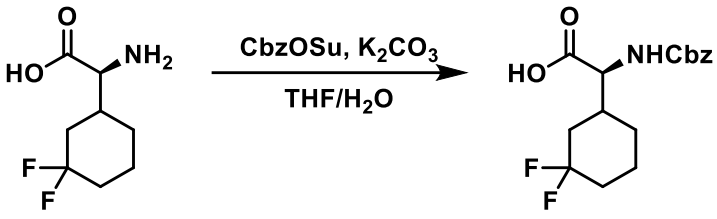


A una solución de (*S*)-*N*-((3,3-difluorociclohexil) metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (49,0 g, 195 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (600 ml) se le añadió sucesivamente agua (7,00 g, 389 mmol, 7,00 ml, 1,99 eq), fluoruro de cesio (5,92 g, 39,0 mmol, 1,44 ml, 0,200 eq) y cianuro de trimetilsililo (39,0 g, 390 mmol, 49,0 ml, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua a 0 °C, y se realizó una extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (*S*)-*N*-(ciano(3,3-difluorociclohexil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (49,0 g, 176 mmol, 90,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,11-4,16 (m,

1H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 2H), 1,38-1,75 (m, 4H), 1,26 (s, 9H).

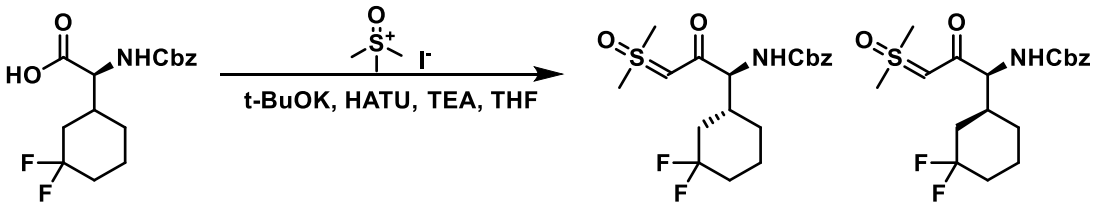


A una solución de (*S*)-*N*-(ciano(3,3-difluorociclohexil) metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (49,0 g, 176 mmol, 1,00 eq) en ácido acético (250 ml) se le añadió ácido clorhídrico (12 M, 250 ml, 17,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir ácido (*2S*)-2-amino- 2-(3,3-difluorociclohexil)acético (31,0 g, 160 mmol, 91,1 % de rendimiento) como un sólido marrón.



A una solución de ácido (*2S*)-2-amino-2-(3,3-difluorociclohexil)acético (31,0 g, 160 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (250 ml) y agua (250 ml) se le añadió carbonato de potasio (66,5 g, 481 mmol, 3,00 eq) seguido de

N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (44,0 g, 176 mmol, 1,10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico para ajustar el pH = 3, después se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición de FA al 0,1 %) para proporcionar ácido (*2S*)- 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(3,3-difluorociclohexil) acético (40,0 g, 122 mmol, 76,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 328,2 *m/z*.



A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (66,6 g, 302 mmol, 3,00 eq) en tetrahidrofurano (400 ml) se le añadió una solución de *terc* -butóxido de potasio (33,9 g, 302 mmol, 3,00 eq) en tetrahidrofurano (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas y después se enfrió a -0 °C (Reacción 1).

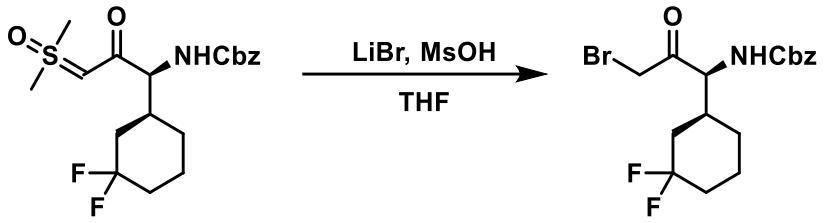
En paralelo, a una solución de ácido (*2S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(3,3-difluorociclohexil)acético (33,0 g, 101 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió trietilamina. (13,3 g, 131 mmol, 18,2 ml, 1,30 eq) seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 49,8 g, 131 mmol, 1,30 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la suspensión se filtró y el filtrado se enfrió a 0 °C (Reacción 2).

El contenido de la Reacción 2 se añadió lentamente a la Reacción 1 a 0 °C y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se diluyó con acetato de etilo. Se realizó una extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición de FA 0,1 %) para proporcionar (((*1S*)-1-(3,3-difluorociclohexil)-3-(dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (20,0 g, 49,2 mmol, 48,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 402,3 *m/z*.

Se aisló ((S)-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-3-(dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneiliden)-2-oxopropil)carbamato de bencilo como el primer estereoisómero único eluido mediante

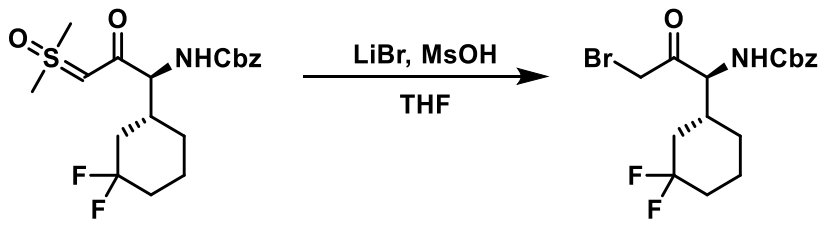
purificación de SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IF (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$ en EtOH]; B %: 35 %); (9,00 g, 22,4 mmol, 47,3 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 402,2 *m/z*.

Se aisló ((*S*)-1-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)-3-(dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneiliden)-2-oxopropil)carbamato de bencilo como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IF (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$ en EtOH]; B %: 35 %); (9,00 g, 22,4 mmol, 47,3 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 402,2 *m/z*.



A una solución de ((*S*)-1-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)-3-(dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneiliden)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (4,00 g, 9,96 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se añadió bromuro de litio (1,30 g, 14,9 mmol, 375 µl, 1,50 eq) seguido de ácido metanosulfónico (1,44 g, 14,9 mmol, 1,07 ml, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para

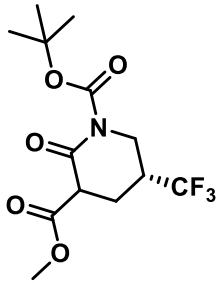
dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar ((*S*)-3-bromo- 1-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (3,30 g, 8,16 mmol, 81,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,41 (m, 5H), 5,34-5,42 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,12-2,15 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,38-1,55 (m, 2H), 0,82-1,29 (m, 2H).

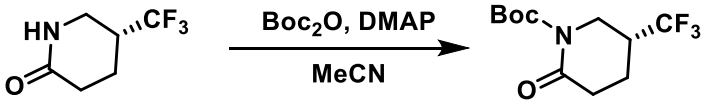


A una solución de ((*S*)-1-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)-3-(dimetil(oxo)-λ^6 -sulfanoiliden)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (5,00 g, 12,45 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se le añadió bromuro de litio (1,60 g, 18,7 mmol, 471 µL, 1,50 eq) seguido de ácido metanosulfónico (1,81 g, 18,7 mmol, 1,34 ml, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar ((*S*)-3-bromo- 1-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)-2-

oxopropil)carbamato de bencilo (3,40 g, 8,41 mmol, 67,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,41 (m, 5H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,45-1,67 (m, 5H), 0,98-1,08 (m, 1H).

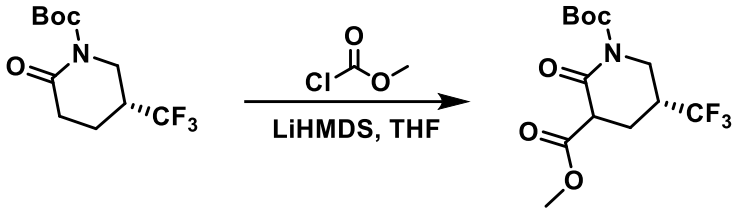
Ejemplo 6: Preparación de (5R)-2-oxo- 5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(terc-butilo)





A una solución de (*R*)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (6,60 g, 39,5 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (50,0 ml) se añadió sucesivamente dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,3 g, 47,4 mmol, 10,9 ml, 1,20 eq) y 4-dimetilaminopiridina (965 mg, 7,90 mmol, 0,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna

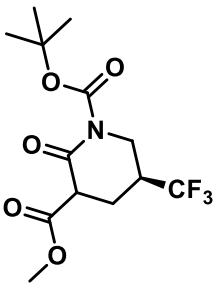
(SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo) para proporcionar carboxilato de (*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,00 g, 29,9 mmol, 75,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+Na]^+$ = 290,1 *m/z*.

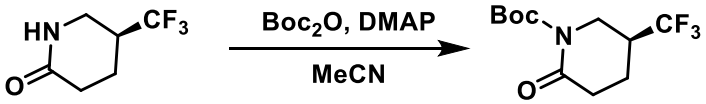


A una solución de (*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,00 g, 29,9 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió una solución de bis(trimetilsililo)amida de litio (1 M, 59,9 ml, 2,00 eq) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y después de añadió cloroformato de metilo (5,45 g, 57,7 mmol, 4,47 ml, 1,93 eq). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar 1-(*terc*-butil) 3-metil (*5H*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-

dicarboxilato (7,00 g, 21,5 mmol, 71,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[2M+Na]^+$ = 673,2 *m/z*.

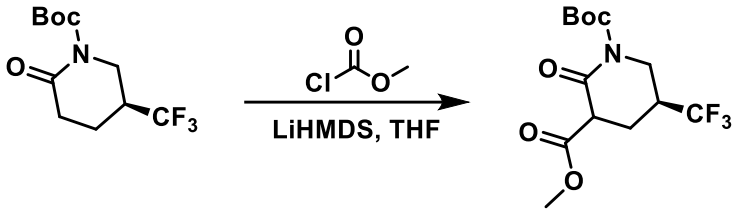
Ejemplo 7: Preparación de (5S)-2-oxo- 5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(terc-butilo)





A una solución de (*S*)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,50 g, 8,98 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadió sucesivamente dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,94 g, 13,4 mmol, 3,09 ml, 1,50 eq) y 4-dimetilaminopiridina (219 mg, 1,80 mmol, 0,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar (*S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

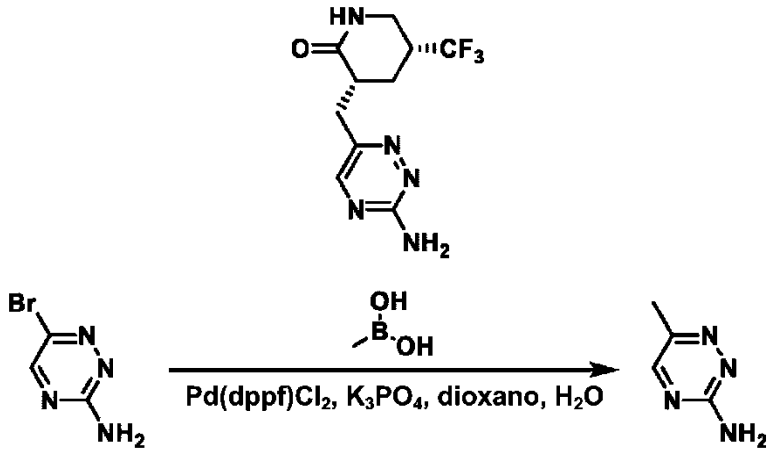
(1,30 g, 4,86 mmol, 54,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,99 (dd, J1 = 5,8, J2 =13,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 8,4, 13,6 Hz, 1H), 2,77 - 2,42 (m, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).



A una solución de (*S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 4,86 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de bis(trimetilsililo)amida de litio (1 M, 7,30 ml, 1,50 eq) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos y después se añadió cloroformato de metilo (689 mg, 7,30 mmol, 565 ml, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar 1-(*terc*-

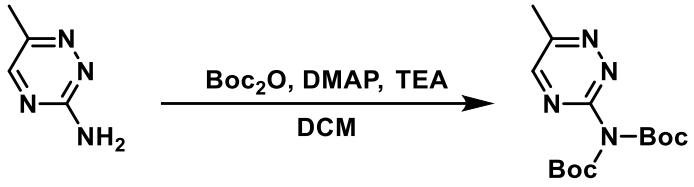
butil) 3-metil (*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato (1,30 g, 4,00 mmol, 82,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,88 - 3,97 (m, 3H), 3,77 - 3,49 (m, 1H), 2,95 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,08 (m, 2H), 1,53 (d, J = 2,4 Hz, 9H). LCMS $[2M+Na]^+$ = 673,2 *m/z*.

Ejemplo 8: Preparación de (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona

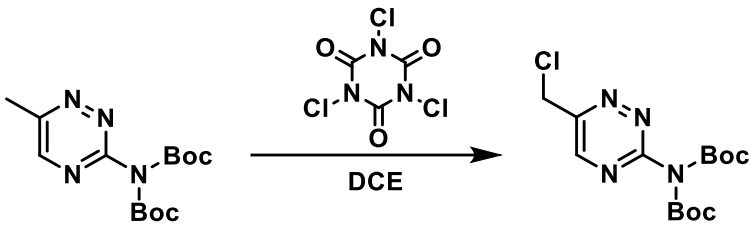


A una solución de 6-bromo-1,2,4-triazina-3-amina (20,0 g, 114 mmol, 1,00 eq) y ácido metilborónico (34,2 g, 571 mmol, 5,00 eq) en dioxano (200 ml) y agua (40,0 ml) se le añadió sucesivamente [1,1'-Bi (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (8,36 g, 11,4 mmol, 0,100 eq) y fosfato de potasio tribásico (72,8 g, 343 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 ciclos), y después se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de

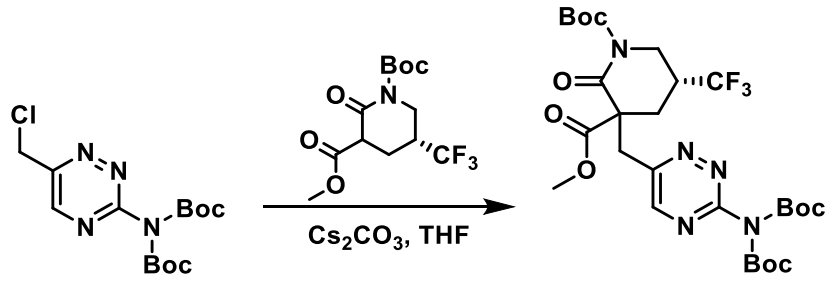
nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 6-metil-1,2,4-triazina-3-amina (35,0 g, crudo) como un aceite marrón. LCMS $[M+H]^+$ = 111,4 *m/z*.



A una solución de 6-metil-1,2,4-triazina-3-amina (35,0 g, 318 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (300 ml) se le añadió sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (7,77 g, 63,6 mmol, 0,20 eq), dicarbonato de di-*terc* butilo (173 g, 795 mmol, 182 ml, 2,50 eq) y trietilamina (48,2 g, 477 mmol, 66,4 ml, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano/metanol (10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (*terc*-butoxicarbonil) (6-metil-1,2,4-triazina-3-il)carbamato de *terc*-butilo (14,2 g, 45,8 mmol, 14,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,44-1,46 (m, 18H). LCMS $[2M+Na]^+$ = 643,3 *m/z*.

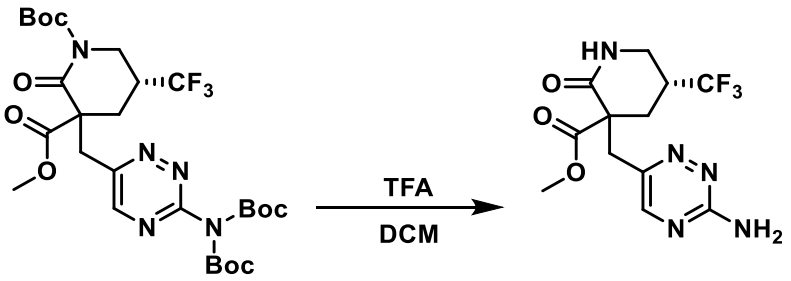


A una solución de (*terc*-butoxicarbonil) (6-metil-1,2,4-triazina-3-il)carbamato de *terc*-butilo (15,0 g, 48,3 mmol, 1,00 eq) en dicloroetano (50,0 ml) se le añadió ácido tricloroisocianúrico (4,49 g, 19,3 mmol, 0,40 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (*terc*-butoxicarbonilo)(6-(clorometil)-1,2,4-triazina-3-il)carbamato de butilo (2,70 g, 7,83 mmol, 16,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,47 (s, 18H). LCMS $[2M+Na]^+$ = 711,1 *m/z*.



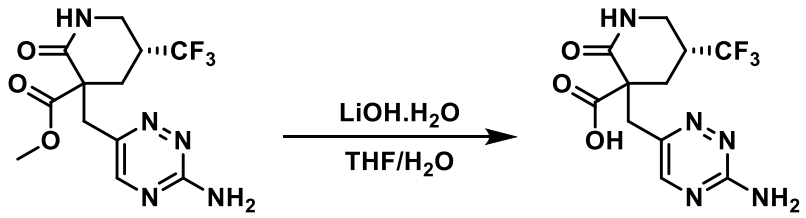
A una solución de (*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (2,83 g, 8,70 mmol, 1,20 eq) en tetrahidrofurano (20,00 ml) se le añadió carbonato de cesio (4,72 g, 14,5 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de (*terc*-butoxicarbonil)(6-(clorometil)-1,2,4-triazin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,50 g, 7,25 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (*3R,5R*)-3-((3-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo -5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*-butilo) (4,00 g, 6,31 mmol, 87,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 8,73-8,78 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 1H), 3,79-3,80 (m, 3H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,53-1,54 (m, 9H), 1,43-1,45 (m, 18H). LCMS $[M+H]^+$ = 634,3 *m/z*.

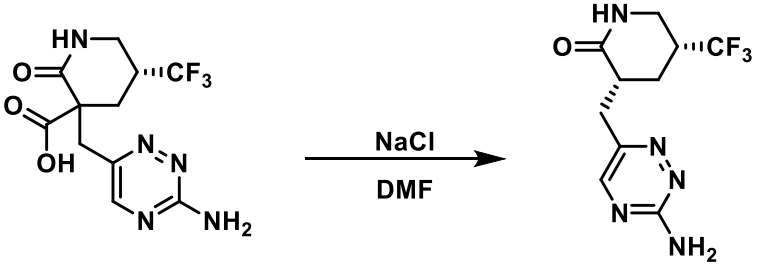


A una solución de 1-(*terc*- butil)3-metil (*3R,5R*)-3-((3-(bis(*terc*-butoxicarbonil) amino)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato (2,00 g, 2,73 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (20,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,11 g, 27,3 mmol, 2,02 ml, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se realizó una extracción con diclorometano/metanol (8/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*3R,5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,65 g, sal de TFA) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 334,3 *m/z*.



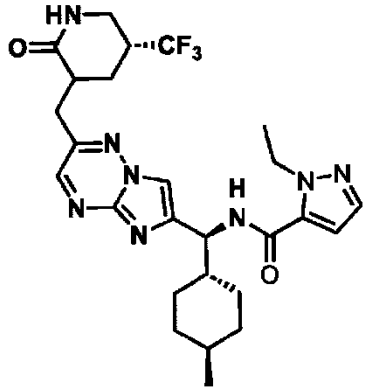
A una solución de (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (200 g, 356 mmol, 1,00 eq, sal de TFA) en THF (2,00 l) y agua (1,00 l) se añadió $LiOH.H_2O$ (59,8 g, 1,43 mol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3~4 con 1M HCl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo. La capa acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (140 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 3201 *m/z*.

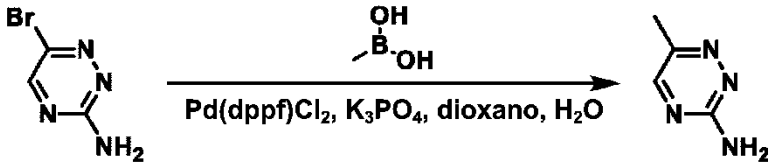


A una solución de ácido (*3R,5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (140 g, 439 mmol, 1,00 eq) en N,N-dimetilformamida (1,50 l) se le añadió NaCl (76,9 g, 1,32 mol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Agela-H1000G500 YMC-Triart Prep C18 15 µm 120A; Velocidad de flujo: 400 ml/min; Fase móvil: MeCN/H_2O; Gradiente B %: 0-20 % 45 min; Instrumento: D.I. 100 mm *400 mm) para producir (*3R,5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (55,0 g, 200 mmol, 27,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

El compuesto del título se aisló como la segunda elución, estereoisómero único mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AY (250 mm x 50 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-EtOH(0,1 %$NH_3.H_2O$)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática); (38,1 g, 134 mmol, 67,0 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,28 (s, 1H), 3,48 - 3,47 (m, 1H), 3,35 - 3,24 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 3H), 2,11 - 2,08 (m, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), LCMS $[M+H]^+$ = 276,1 *m/z*.

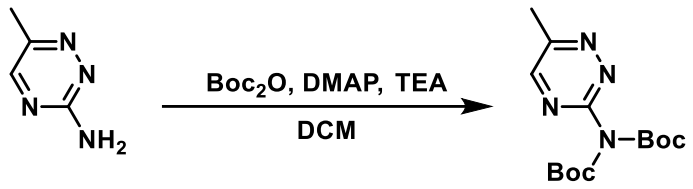
Ejemplo 9: Preparación de (*S*)-(3-bromo- 1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (Compuesto 1 y Compuesto 2)



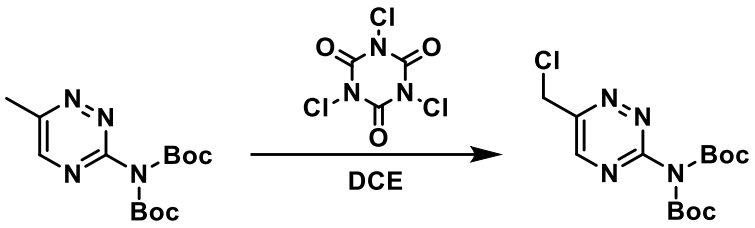


A una solución de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (20,0 g, 114 mmol, 1,00 eq) y ácido metilborónico (34,2 g, 571 mmol, 5,00 eq) en dioxano (200 ml) y agua (40,0 ml) se añadió sucesivamente [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (8,36 g, 11,4 mmol, 0,100 eq) y fosfato potásico tribásico (72,8 g, 343 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 ciclos), y después se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 6-

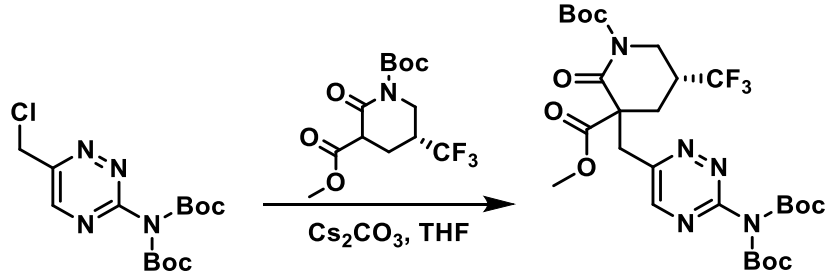
metil-1,2,4-triazina-3-amina (35,0 g, crudo) como un aceite marrón. LCMS $[M+H]^+$ = 111,4 m/z.



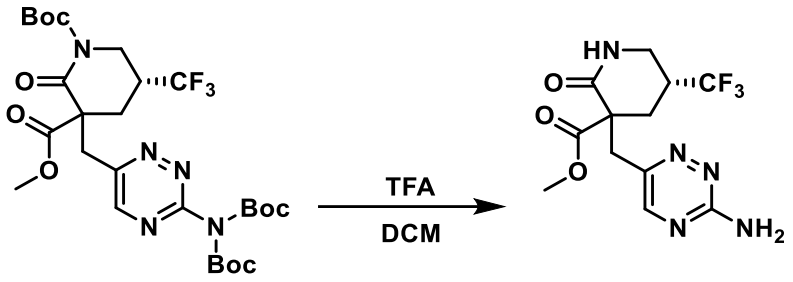
A una solución de 6-metil-1,2,4-triazina-3-amina (35,0 g, 318 mmol, 1,00 eq) en DCM (300 ml) se le añadió sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (7,77 g, 63,6 mmol, 0,20 eq), dicarbonato de di- *terc*-butilo (173 g, 795 mmol, 182 ml, 2,50 eq) y trietilamina (48,2 g, 477 mmol, 66,4 ml, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM/MeOH (10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*terc*-butoxicarbonil)(6-metil-1,2,4-triazina-3-il)carbamato de *terc*-butilo (14,2 g, 45,8 mmol, 14,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,52 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,44-1,46 (m, 18H). LCMS $[2M+Na]^+$ = 643,3 m/z.



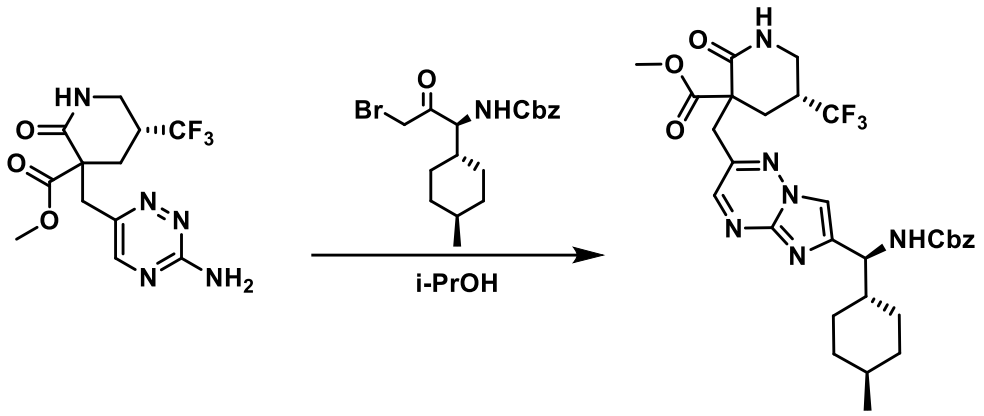
A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(6-metil-1,2,4-triazina-3-il)carbamato de *terc*-butilo (15,0 g, 48,3 mmol, 1,00 eq) en DCE (50,0 ml) se le añadió ácido tricloroisocianúrico (4,49 g, 19,3 mmol, 0,40 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*terc*-butoxicarbonilo)(6-(clorometil)-1,2,4-triazina-3-il)carbamato de butilo (2,70 g, 7,83 mmol, 16,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,85 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,47 (s, 18H). LCMS $[2M+Na]^+$ = 711,1 m/z.



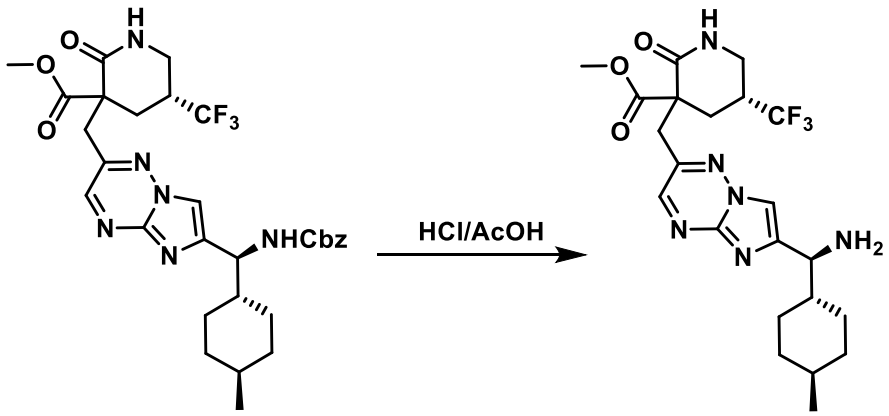
A una solución de 1-(*terc*-butilo) 3-metil (*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1,3-dicarboxilato (2,83 g, 8,70 mmol, 1,20 eq) en THF (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (4,72 g, 14,5 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos antes de la adición de (*terc* -butoxicarbonilo) (6-(clorometil)-1,2,4-triazin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,50 g, 7,25 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó más a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrío hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*5R*)-3-(3-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*- butilo) (4,00 g, 6,31 mmol, 87,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,73-8,78 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 1H), 3,79-3,80 (m, 3H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,53-1,54 (m, 9H), 1,43-1,45 (m, 18H). LCMS $[M+H]^+$ = 634,3 m/z.



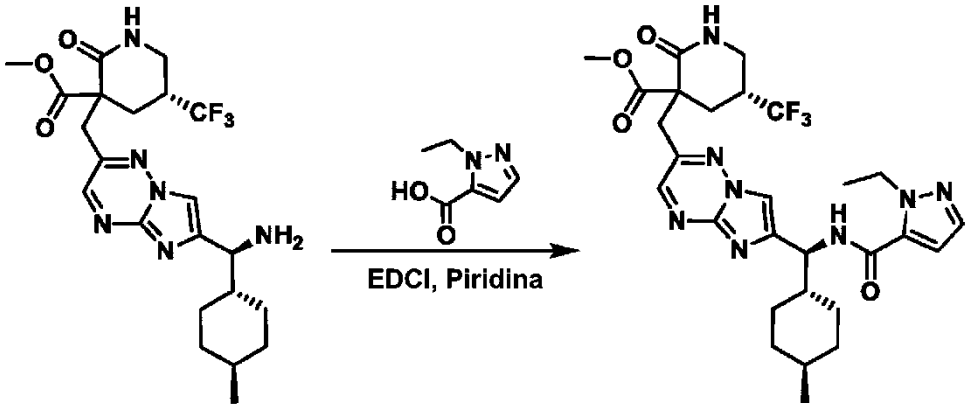
A una solución de (*5R*)-3-((3-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*-butilo) (2,00 g, 2,73 mmol, 1,00 eq.) en DCM (20,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,11 g, 27,3 mmol, 2,02 mL, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se realizó una extracción con DCM/MeOH (8/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,65 g, crudo) como aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 334,3 m/z.



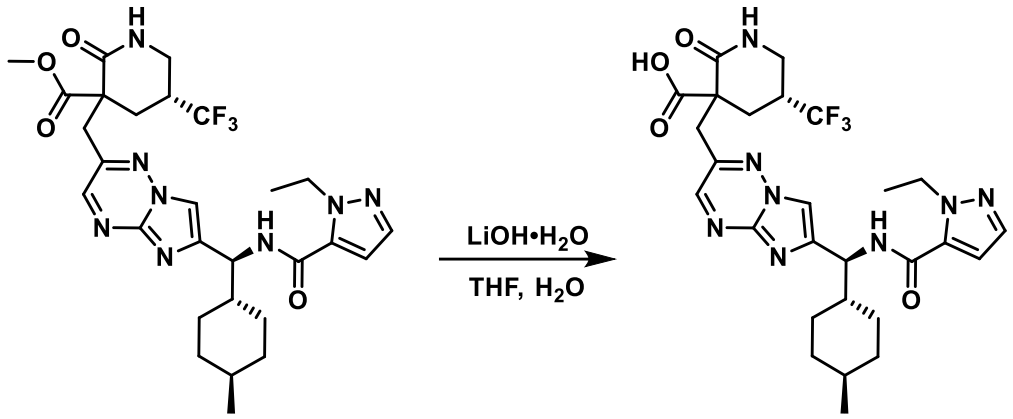
A una solución de (*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 750 µmol, 1,00 eq) en isopropanol (5,00 ml) se le añadió ((*S*)-3-bromo-1-((1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (574 mg, 1,50 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se realizó una extracción con DCM/MeOH (10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 195 µmol, 25,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 617,3 m/z.



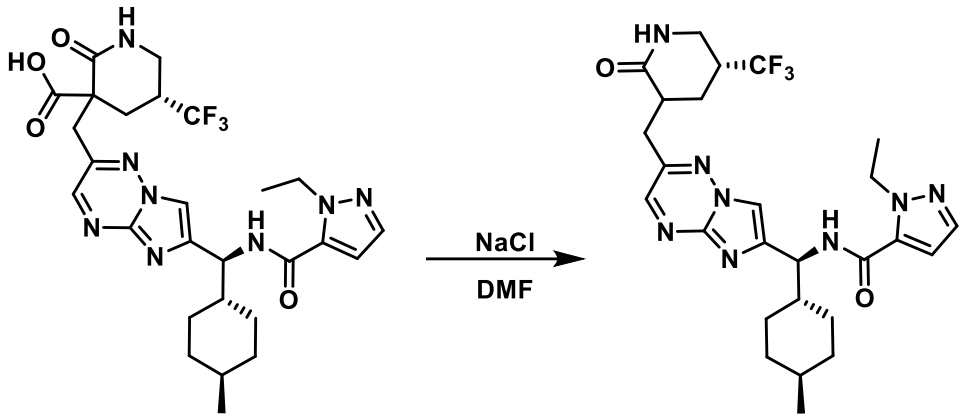
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 195 µmol, 1,00 eq) en HCl (12,0 M, 1,00 ml, 61,7 eq) se le añadió ácido acético (0,10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH = 9 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (60,0 mg, 124 µmol, 63,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 483,2 m/z.



A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (65,0 mg, 135 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (22,6 mg, 162 µmol, 1,20 eq) en piridina (2,00 ml) se le añadió EDCI (103 mg, 539 µmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM/MeOH (10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (60,0 mg, 99,2 µmol, 73,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 605,3 m/z.



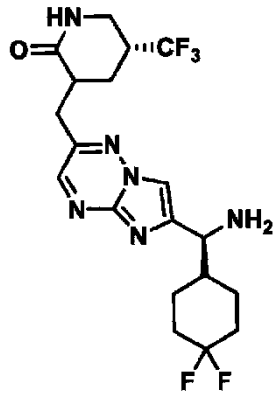
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo[1, 2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (60,0 mg, 99,2 µmol, 1,00 eq) en THF (1,00 ml) y agua (0,10 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (16,7 mg, 397 µmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 con una solución acuosa de HCl 1,0 M. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (58,0 mg, 98,2 µmol, rendimiento 99,0 %) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 591,2 m/z.

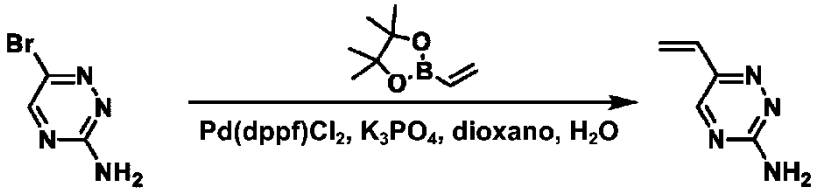


A una solución de ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo[1,2 Ácido-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (58,0 mg, 98,2 µmol, 1,00 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,00 ml) se le añadió cloruro de sodio (23,0 mg, 393 µmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se realizó una extracción con DCM/MeOH (10/1), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(26,0 mg, 47,6 µmol, rendimiento 48,4 %) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 547,3 m/z. El **Compuesto 2** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IC (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$ en EtOH]; B %: 50 %) (12,66 mg, 21,2 µmol, 44,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 547,3 m/z. El **Compuesto 1** se aisló como la primera elución, estereoisómero único mediante purificación SFC quiral.

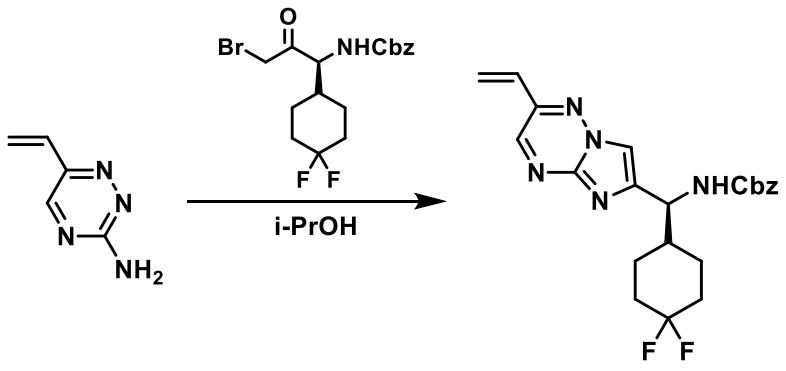
Ejemplo 10: Preparación de (*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]metil]-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (Intermedio 1)





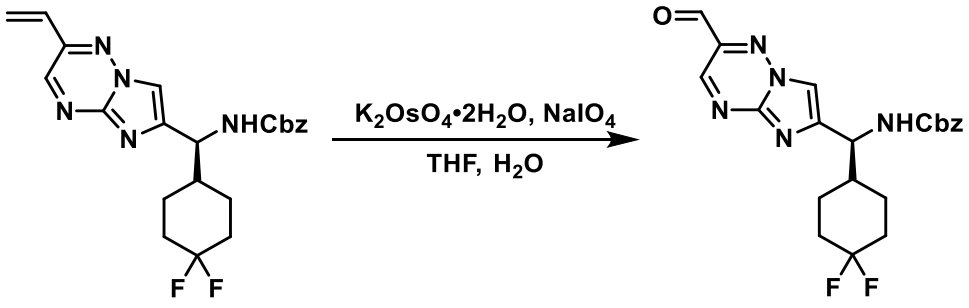
A una solución de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (10,0 g, 57,2 mmol, 1,00 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-

1,3,2-dioxaborolano (9,68 g, 62,9 mmol, 10,7 ml, 1,10 eq) en dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se le añadió sucesivamente [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (3,35 g, 4,57 mmol, 0,0800 eq) y fosfato potásico tribásico (24,3 g, 114 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 ciclos), y después se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 6-vinil-1,2,4-triazina-3-amina (4,50 g, 32,0 mmol, 56,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 123,0 m/z.



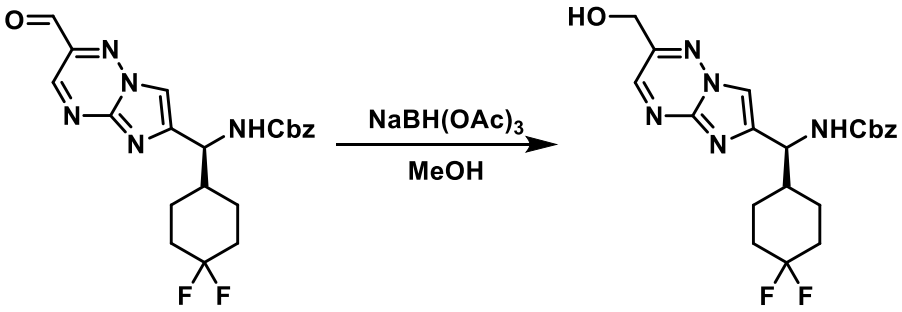
A una solución de (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,50 g, 3,71 mmol, 1,00 eq) en isopropanol (20,0 ml) se le añadió 6-vinil-1,2,4-triazina-3-amina (679 mg, 4,82 mmol, 1,30 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C

durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-vinilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (1,40 g, 3,28 mmol, 88,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 5H), 6,83 (dd, J_1 = 18,0 Hz, J_2 = 11,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10-5,13 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,62-1,66 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 428,2 m/z.



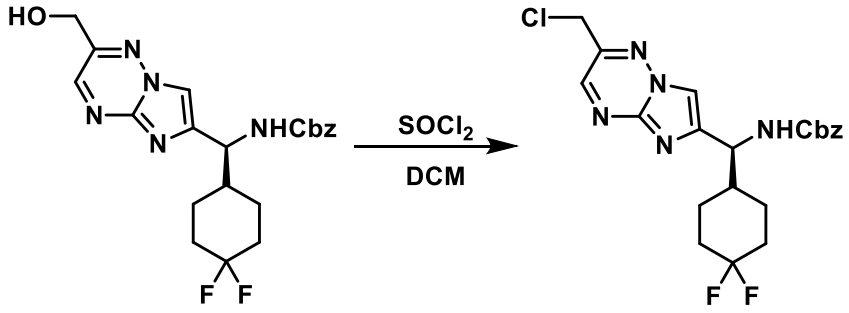
A una solución de (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-vinilimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (900 mg, 2,11 mmol, 1,00 eq) en THF (10 ml) y agua (20 ml) se le añadió peryodato de sodio (1,80 g, 8,42 mmol, 467 µL, 4,00 eq) seguido de osmato de potasio (IV) dihidratado (155 mg, 421 µmol, 0,200

eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-formilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (390 mg, 908 µmol, 43,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 10,10 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 5H), 5,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,08-5,13 (m, 2H), 4,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,11-2,20 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 1H), 1,62-1,79 (m, 4H), 1,37-1,50 (m, 2H).



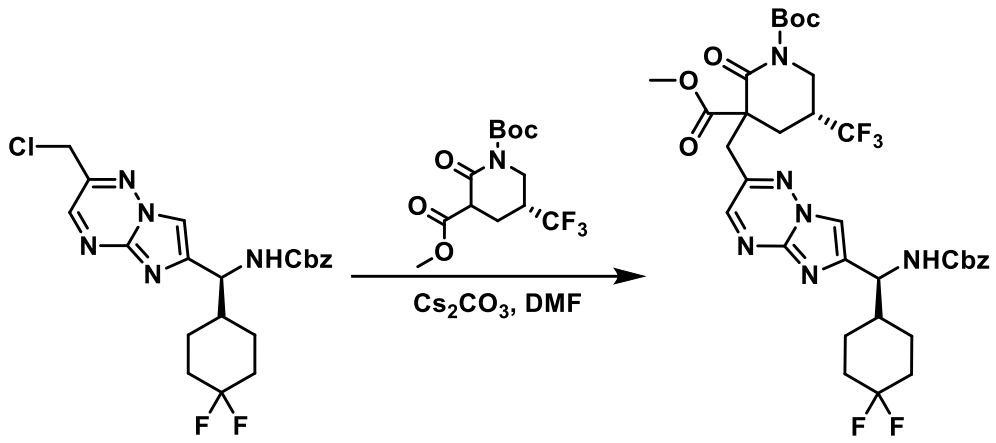
A una solución de (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-formilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (390 mg, 908 µmol, 1,00 eq) en MeOH (6,00 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (577 mg, 2,72 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante

3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de DCM y MeOH (10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para proporcionar (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-(hidroximetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (180 mg, 417 µmol, 45,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 432,2 m/z.



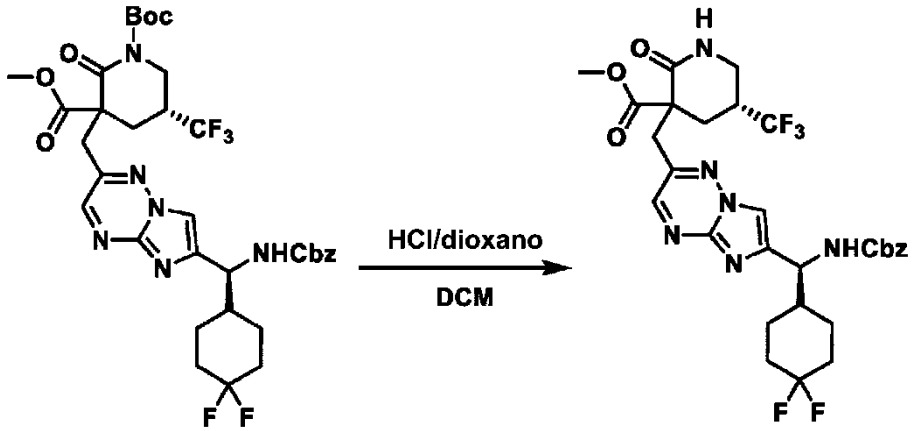
A una solución de (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-(hidroximetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (180 mg, 417 µmol, 1,00 eq) en DCM (4,00 ml) se le añadió cloruro de tionilo (149 mg, 1,25 mmol, 90,9 µL, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir (*S*)-((2-(clorometil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-

difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (185 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 450,2 m/z.



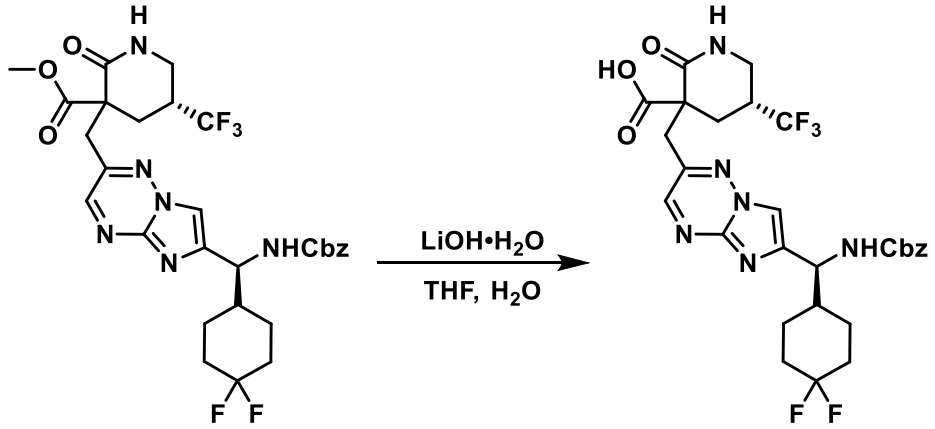
A una solución de (*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (201 mg, 617 µmol, 1,50 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,00 ml) se le añadió carbonato de cesio (402 mg, 1,23 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos antes de añadir (*S*)-((2-(clorometil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (185 mg, 411 µmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*5R*)-3-

((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (200 mg, 271 µmol, 65,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 739,3 m/z.



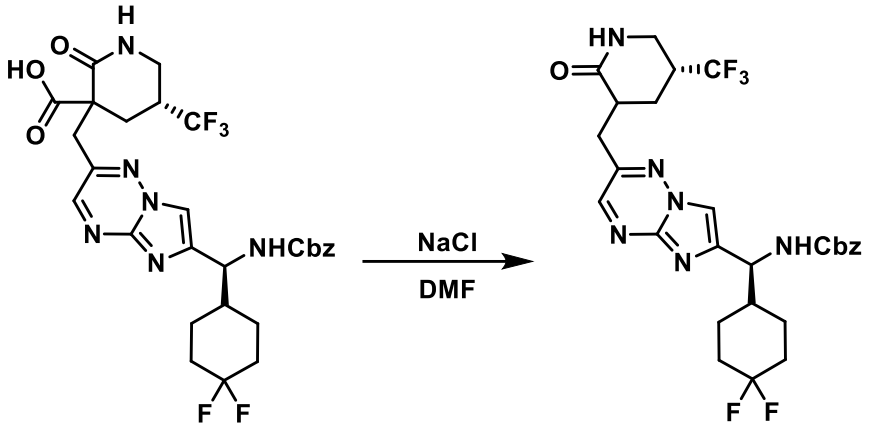
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino) (4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (200 mg, 271 µmol, 1,00 eq) en DCM (2,00 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4,00 M, 0,500 ml, 7,39 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino) (4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (180 mg, bruto) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 639,3 m/z.



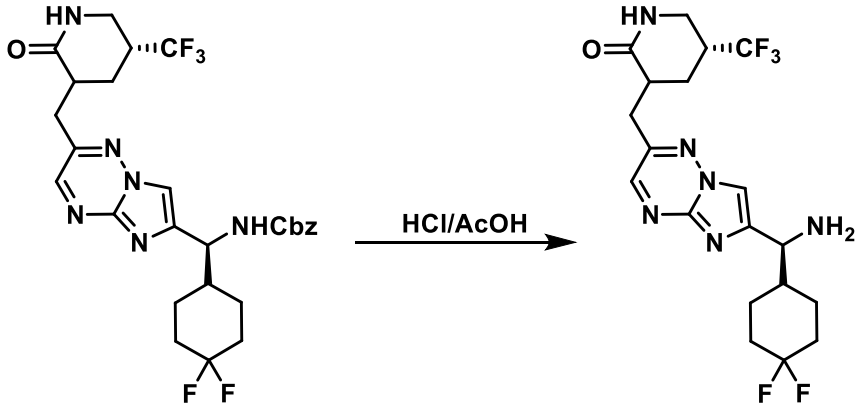
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-((((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (180 mg, 267 µmol, 1,00 eq) en THF (3,00 ml) y agua (0,50 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (55,9 mg, 1,33 mmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 con una solución acuosa de HCl 1,0 M. La solución resultante se concentró a presión reducida para producir ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi) carbonil) amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

carboxílico (165 mg, 264 µmol, 99,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 625,3 m/z.



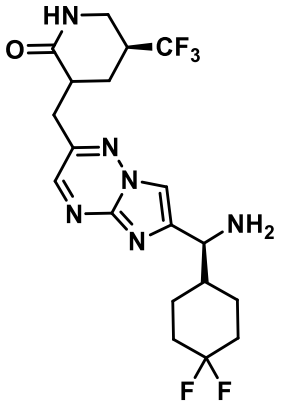
A una solución de ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino) (4,4-difluorociclohexil) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (165 mg, 264 µmol, 1,00 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (3,00 ml) se le añadió cloruro de sodio (77,2 mg, 1,32 mmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se realizó una extracción con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para producir ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

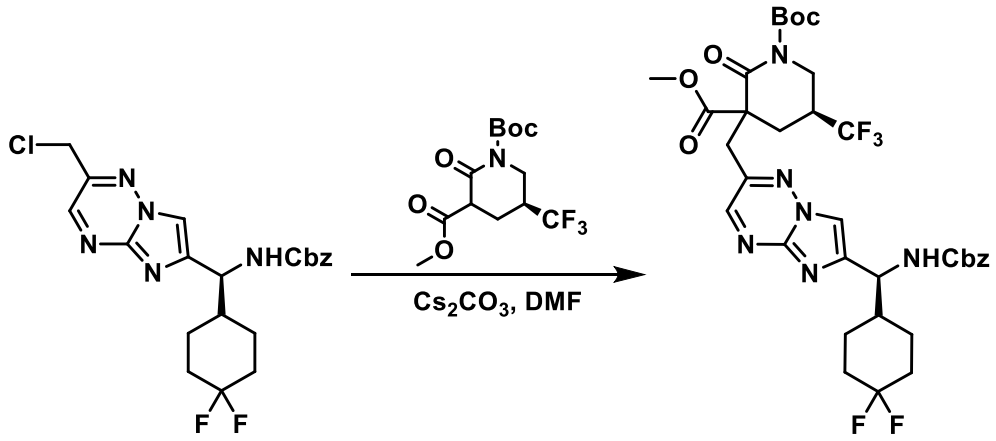
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (125 mg, 215 µmol, rendimiento 81,5 %) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 m/z. El isómero deseado y el compuesto del título se aislaron como el único estereoisómero de primera elución, mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$ en EtOH]; B %: 60 %, modo de elución isocrática); (65,0 mg, 112 µmol, 90,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 5,96 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,05-5,16 (m, 2H), 4,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,38-3,54 (m, 2H), 3,14 (dd, J_1 = 15,2 Hz, J_2 = 7,2 Hz, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 2,68-2,85 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,71-1,77 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 2H), LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 m/z.



A una solución de ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (65,0 mg, 112 µmol, 1,00 eq) en HCl (12,0 M, 1,00 ml, 107 eq) se le añadió ácido acético (0,100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se realizó una extracción con DCM. La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (10/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (**Intermedio 1**, 30,0 mg, 67,2 µmol, 60,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 447,2 m/z.

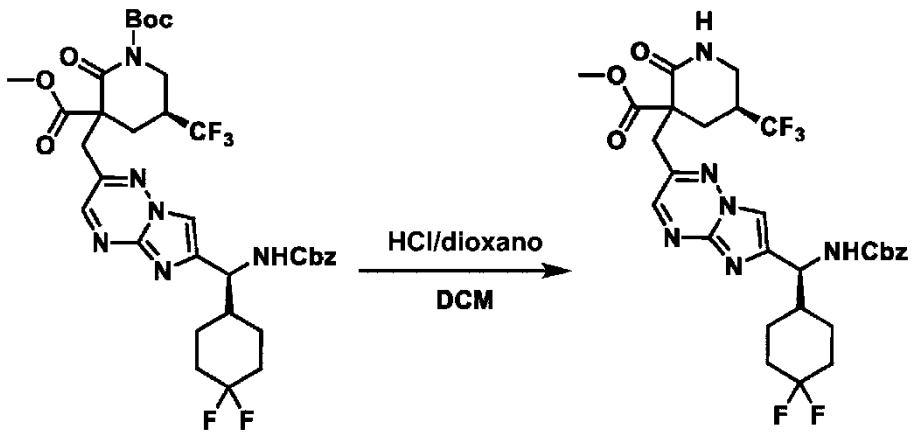
Ejemplo 11: Preparación de (*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]metil]-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (Intermedio 2)





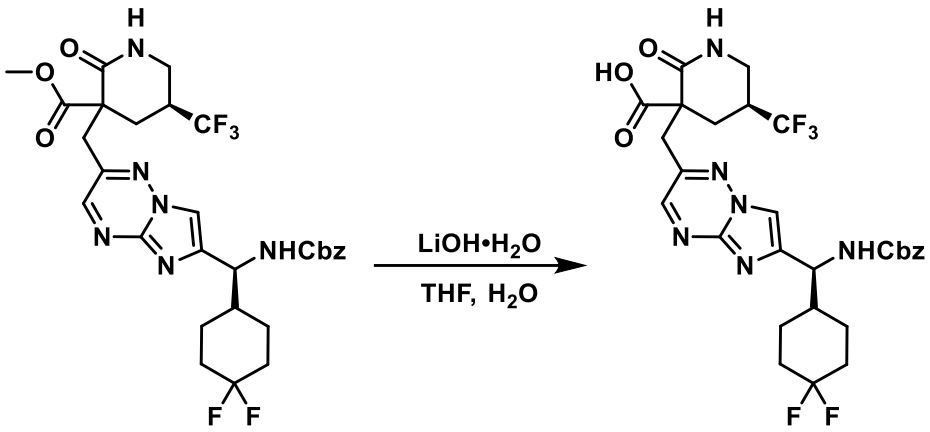
A una solución de (*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*- butilo) (2,45 g, 7,54 mmol, 1,30 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (26,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (5,67 g, 17,4 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora antes de la adición de (*S*)-((2-(clorometil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (2,61 g, 5,80 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó más a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*5S*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino) (4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (3,30 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 739,6 m/z.



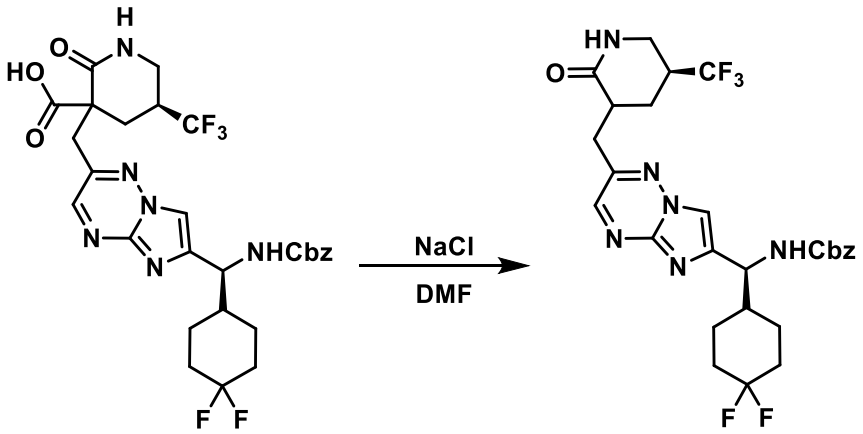
A una solución de (*5S*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino) (4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*- butilo) (3,30 g, 4,47 mmol, 1,00 eq) en DCM (26,0 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4,00 M, 12,6 ml, 11,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se

concentró a presión reducida para producir (*5S*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil) amino) (4,4-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (2,85 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,3 m/z.



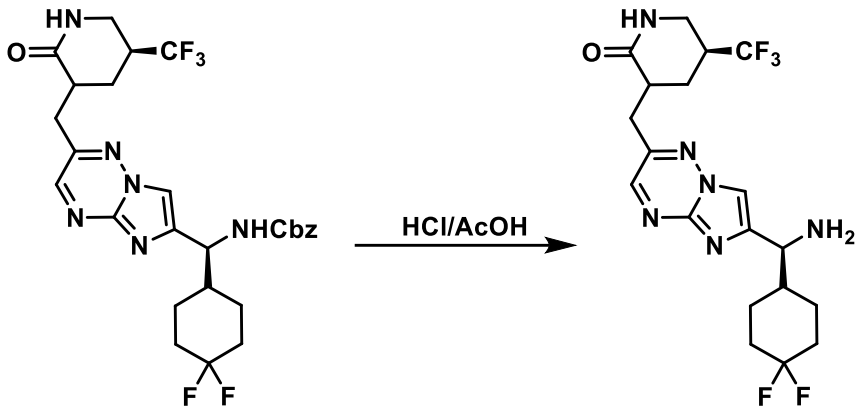
A una solución de (*5S*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (2,85 g, 4,46 mmol, 1,00 eq) en THF (30,0 ml) y agua (5,00 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (561 mg, 13,3 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se combinada se extrajo con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con una solución acuosa 1,0 M de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (*5S*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (2,79 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 625,2 m/z.



A una solución de ácido (*5S*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (2,79 g, 4,47 mmol, 1,00 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (26,0 ml) se le añadió cloruro de sodio (1,31 g, 22,3 mmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se realizó una extracción con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir para producir ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo. El estereoisómero deseado y el compuesto del título se aislaron como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - 0,1 % NH_3•H_2O en EtOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática); (0,60 g, 1,03 mmol, 23,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,43 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 5H), 5,93-6,06 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,97-5,15 (m, 2H), 4,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,24-3,60 (m, 3H), 2,92-3,09 (m, 2H), 2,54-2,75 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 1,80-1,96 (m, 3H), 1,56-1,71 (m, 3H), 1,25-1,43 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 m/z. El segundo isómero de elución de esta síntesis se usó para la síntesis del **Compuesto 5.**

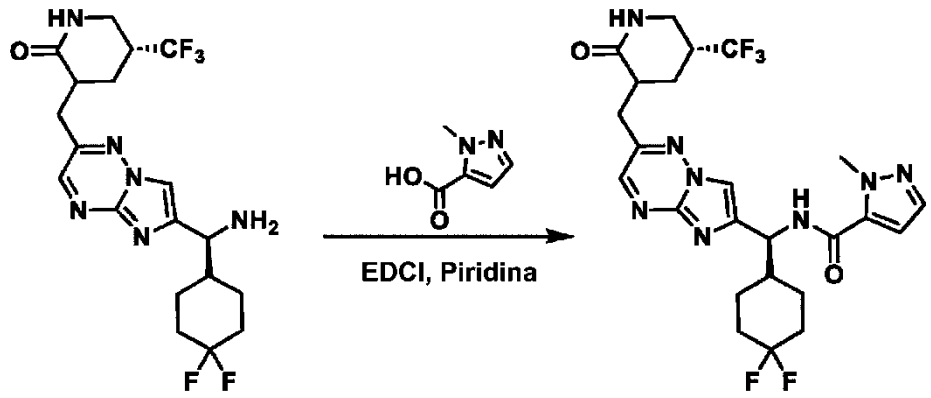


A una solución de ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b A][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (0,60 g, 1,03 mmol, 1,00 eq) en HCl (12,0 M, 3,75 ml, 43,5 eq) se le añadió ácido acético (1,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30,0 ml). Se realizó una extracción con EtOAc. La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (**Intermedio 2**, 0,40 g, 0,90 mmol, 87,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 447,2 m/z.

Procedimiento general 1

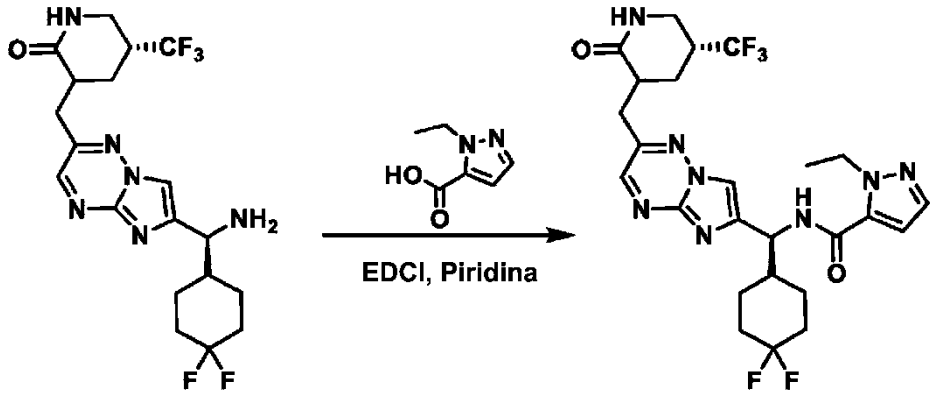
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (**Intermedio 1**) o (*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (**Intermedio 2**) (1,00 eq) y ácido carboxílico en piridina (2,00 ml) se le añadió EDCI (3,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante TLC preparatoria o HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto final.

Ejemplo 12: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 3)



El **Compuesto 3** se sintetizó siguiendo el Procedimiento General 1, usando el Intermedio 1 y ácido 1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (13,5 mg, 107 µmol, 1,20 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 33 %-63 %) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (28,6 mg, 50,9 µmol, 56,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 555,1 m/z.

Ejemplo 13: Preparación de *N*-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 4 y 5)

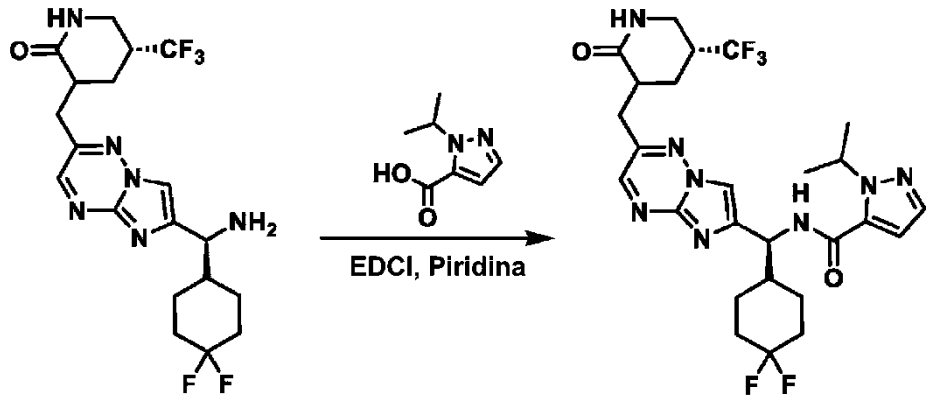


El **Compuesto 4** se sintetizó siguiendo el Procedimiento General 1, usando el Intermedio 1 y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (23,5 mg, 168 µmol, 1,50 eq), y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO2, DCM/MeOH) para proporcionar *N*-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (27 mg, 44,45 µmol, 39,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 569,2 m/z.

El **Compuesto 5** se sintetizó usando un procedimiento análogo al Compuesto 4, iniciando el segundo isómero de elución de la síntesis de ((4,4-difluorociclohexil)(2-((2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.

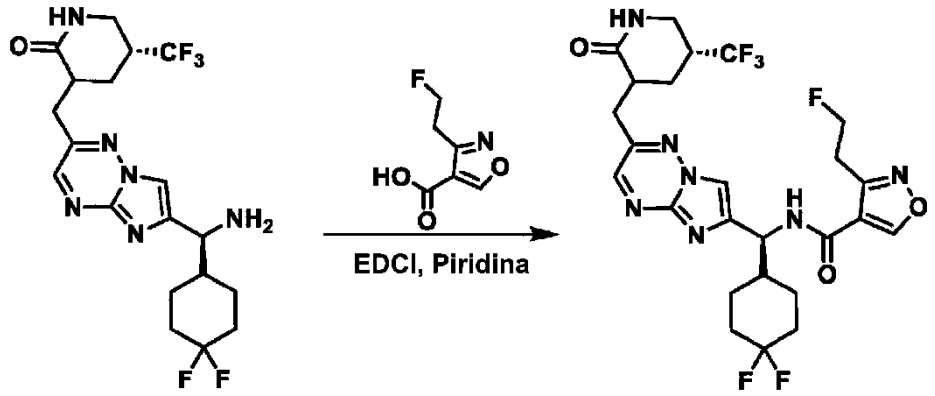
Ejemplo 14: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 6)



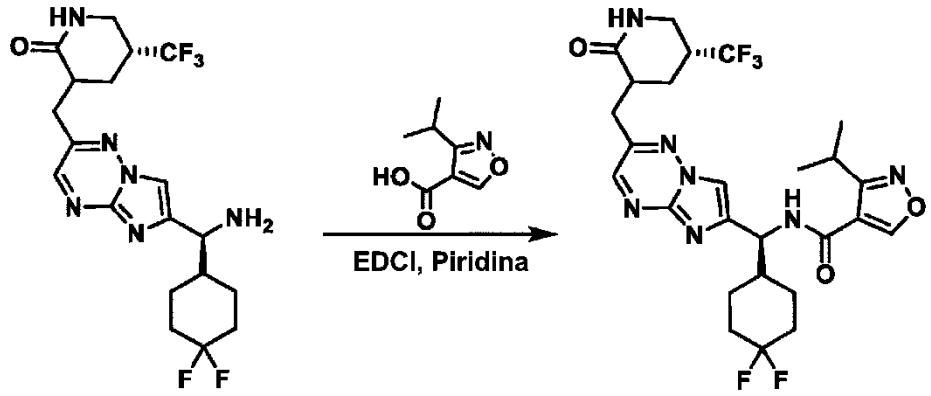
El **Compuesto 6** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (9,50 mg, 61,6 µmol, 1,10 eq), y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (28,5 mg, 47,8 µmol, 85,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 583,3 m/z.

Ejemplo 15: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxamida (Compuesto 7)



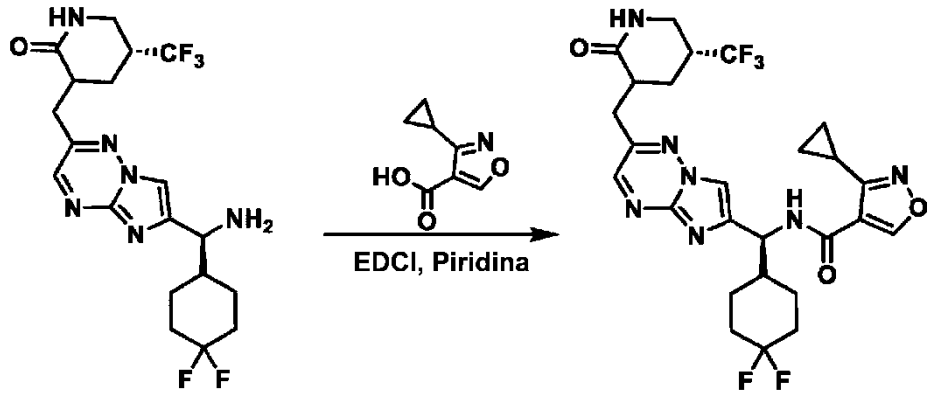
El **Compuesto 7** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxílico (10,6 mg, 67,2 µmol, 1,00 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: B %: 34 %-64 %) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2-fluoroetil)isoxazol-4-carboxamida (20,6 mg, 34,82 µmol, 51,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 588,3 m/z.

Ejemplo 16: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-isopropilisoxazol-4-carboxamida (Compuesto 8)



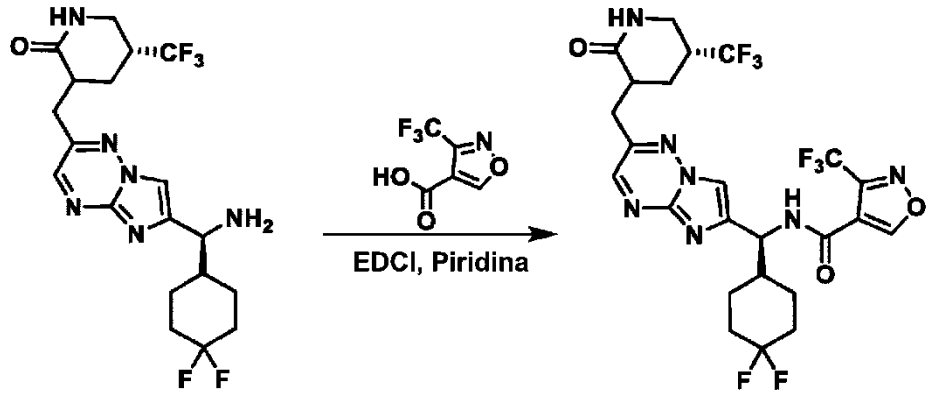
El **Compuesto 8** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 3-isopropilisoxazol-4-carboxílico (16,6 mg, 107 µmol, 1,20 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 41 %-71 %) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-isopropilisoxazol-4-carboxamida (36,0 mg, 60,0 µmol, rendimiento 67,0 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 584,3 m/z.

Ejemplo 17: Preparación de 3-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1, 2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)isoxazol-4-carboxamida (Compuesto 9)



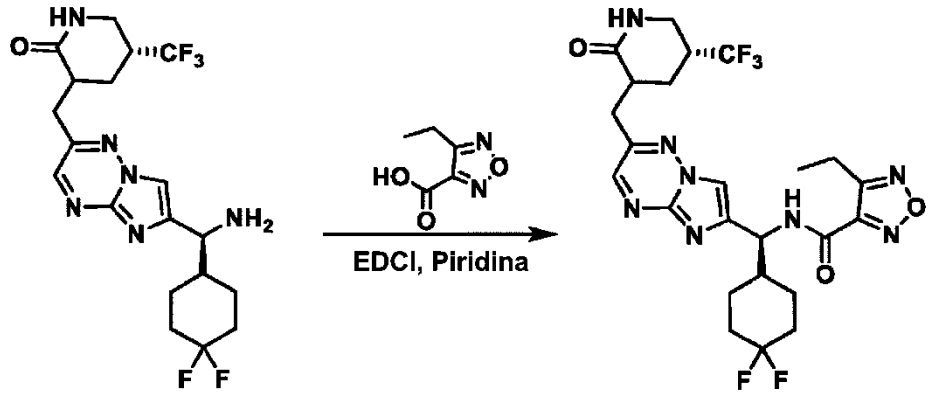
El **Compuesto 9** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 3-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico (14,4 mg, 94,0 µmol, 1,20 eq), y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para proporcionar 3-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)isoxazol-4-carboxamida (15,8 mg, 26,8 µmol, 34,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 582,3 m/z.

Ejemplo 18: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida (Compuesto 10)



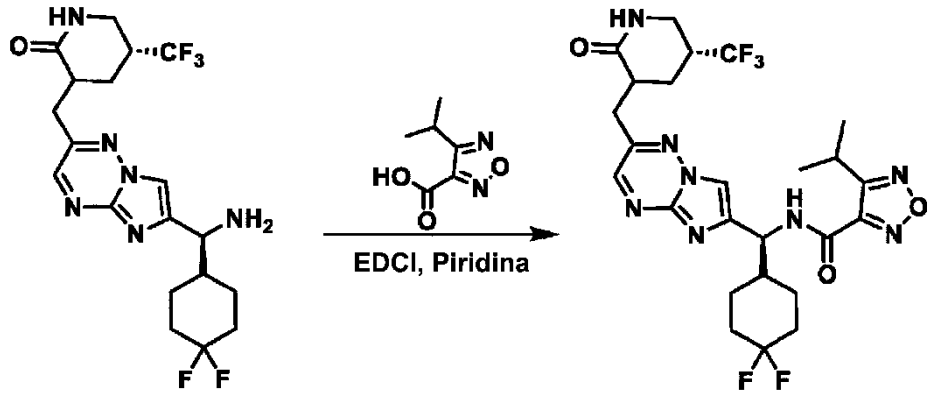
Compuesto 10 se sintetizó siguiendo **Procedimiento general 1**, usando el Intermedio 1 y con ácido 3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxílico (18,2 mg, 100 µmol, 1,50 eq), y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 41 %-71 %) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida (27,9 mg, 45,5 µmol, rendimiento del 67,7 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 610,1 m/z.

Ejemplo 19: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 11)



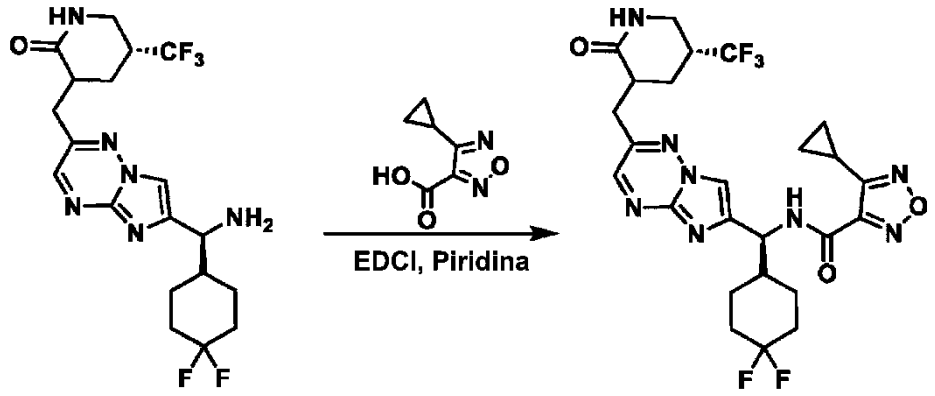
El **Compuesto 11** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (15,2 mg, 107 µmol, 1,20 eq), y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM /MeOH) para producir *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (28,8 mg, 49,6 µmol, rendimiento 55,3 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 571,3 m/z.

Ejemplo 20: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 12)



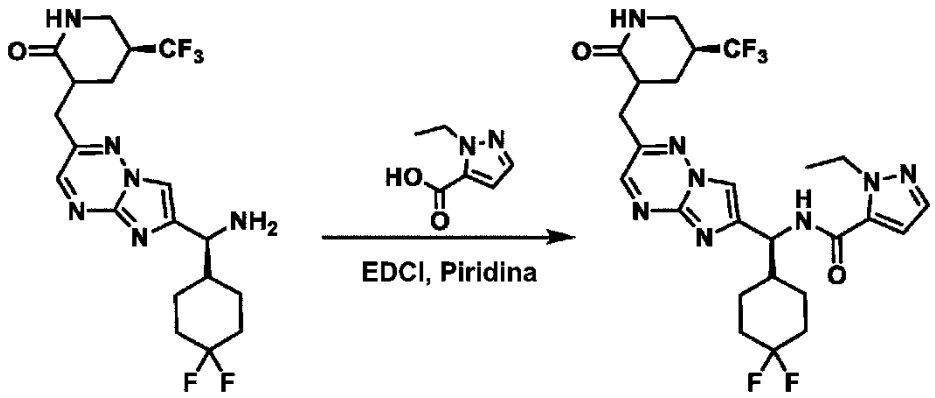
El **Compuesto 12** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (16,7 mg, 107 µmol, 1,20 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 47 %-77 %) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-isopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (24,98 mg, 42,5 µmol, 47,4 % de rendimiento, 99,5 % pureza) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 585,2 m/z.

Ejemplo 21: Preparación de 4-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 13)



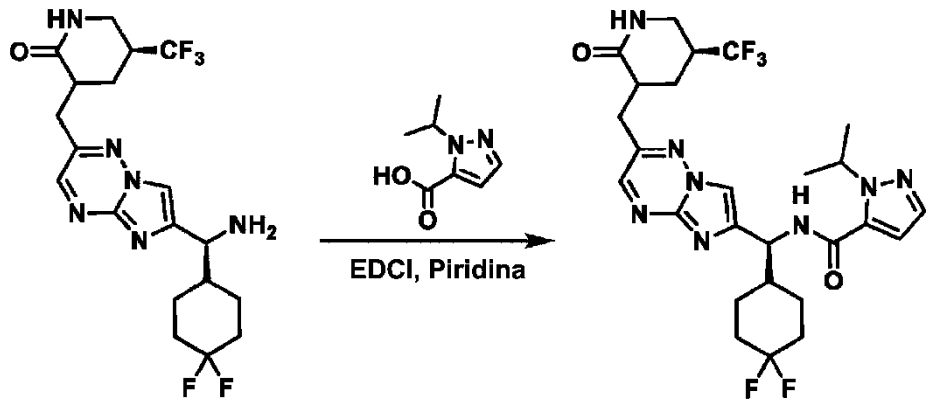
El **Compuesto 13** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 1 y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (34,5 mg, 224 µmol, 2,00 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 42 %-72 %) para proporcionar 4-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (50,5 mg, 84,99 µmol, rendimiento del 75,9 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 583,2 m/z.

Ejemplo 22: Preparación de *N*-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 14)



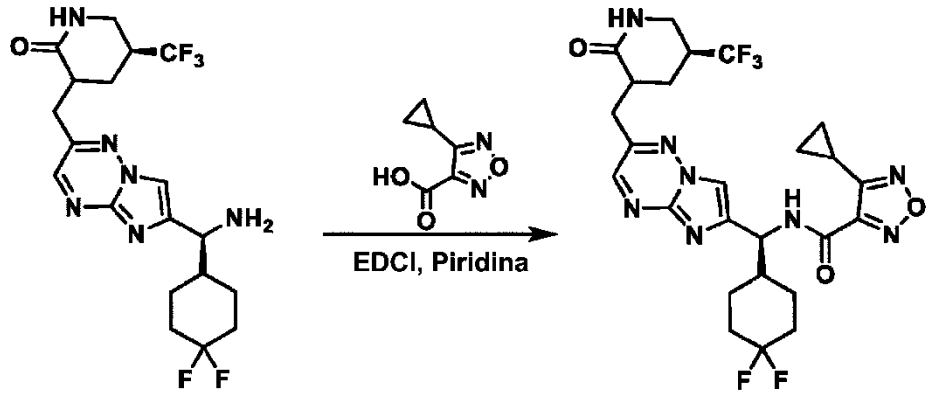
El **Compuesto 14** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 2 y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (18,8 mg, 134 µmol, 1,50 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 34 %-64 %) para proporcionar *N*-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (32,9 mg, 57,5 µmol, 64,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 569,4 m/z.

Ejemplo 23: Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 15)

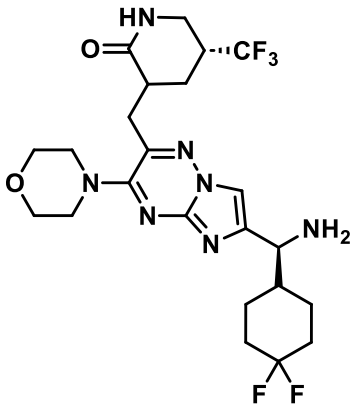


El **Compuesto 15** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 2 y ácido 1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (20,7 mg, 134 µmol, 1,50 eq), y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 36 %-66 %) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (33,8 mg, 56,2 µmol, 62,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 583,4 m/z.

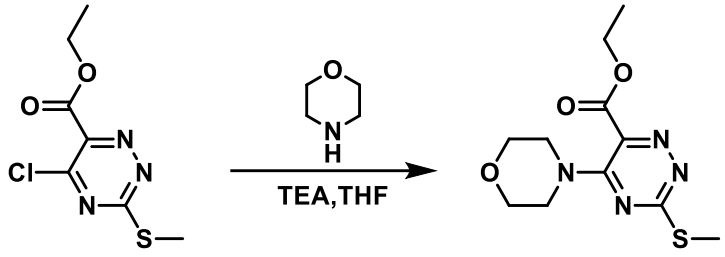
Ejemplo 24: Preparación de 4-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1, 2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 16)



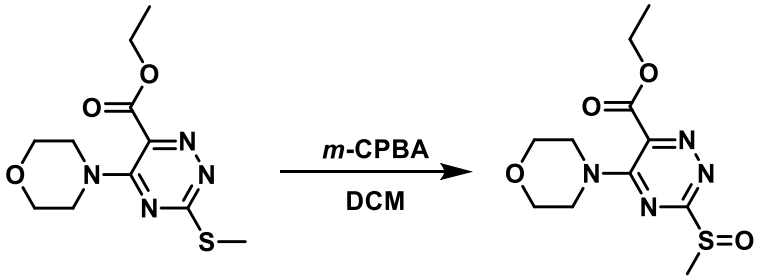
El **Compuesto 16** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 1**, usando el Intermedio 2 y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (20,7 mg, 134 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 72 %, modo de elución isocrática) para proporcionar 4-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (31,5 mg, 54,1 µmol, 60,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 583,4 m/z.



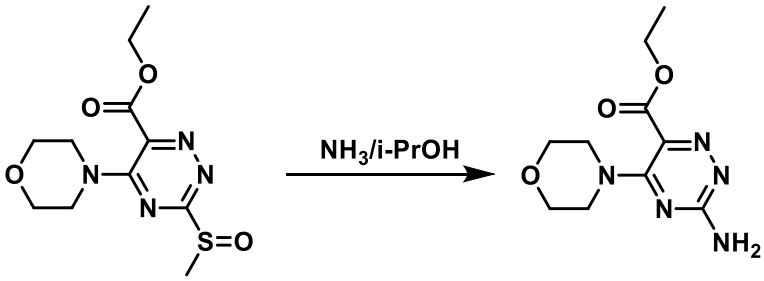
(5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (Intermedio 4)



A una solución de 5-cloro-3-(metiltio)-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (15,0 g, 64,1 mmol, 1,00 eq) en THF (100 ml) se le añadió trietilamina (9,74 g, 96,2 mmol, 13,4 ml, 1,50 eq) seguido de morfolina (6,15 g, 70,6 mmol, 6,21 ml, 1,10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-(metiltio)-5-morfolino-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (16,0 g, 56,3 mmol, 87,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4,36-4,39 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 8H), 2,51-2,52 (m, 3H), 1,16-1,20 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 285,0 m/z.

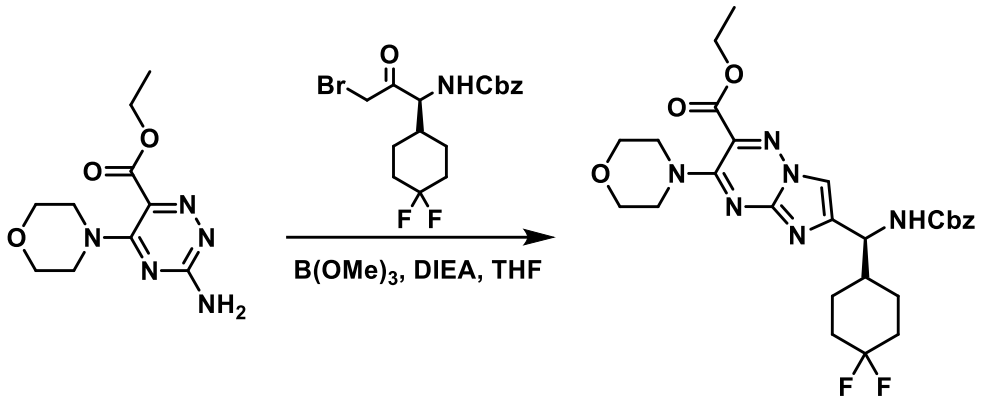


A una solución de 3-(metiltio)-5-morfolino-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (3,00 g, 10,5 mmol, 1,00 eq) en DCM (30 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2,28 g, 10,5 mmol, 80 % de pureza, 1,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(metilsulfinil)-5-morfolino-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (3,20 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 301,0 m/z.



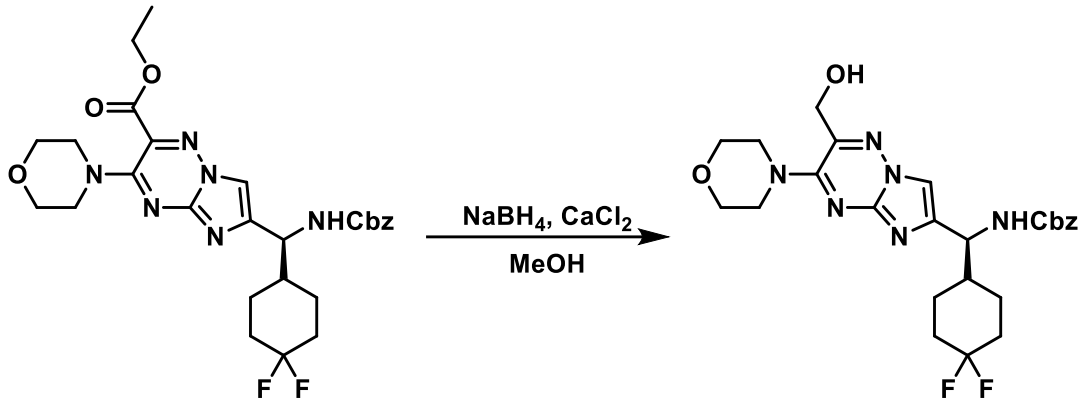
Una solución de 3-(metilsulfinil)-5-morfolino-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (3,00 g, 9,99 mmol, 1,00 eq) en amoníaco en isopropanol (3,5 M, 11,42 ml, 4,00 eq) se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar

3-amino-5-morfolino-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (2,10 g, 8,29 mmol, 83,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 254,0 m/z.



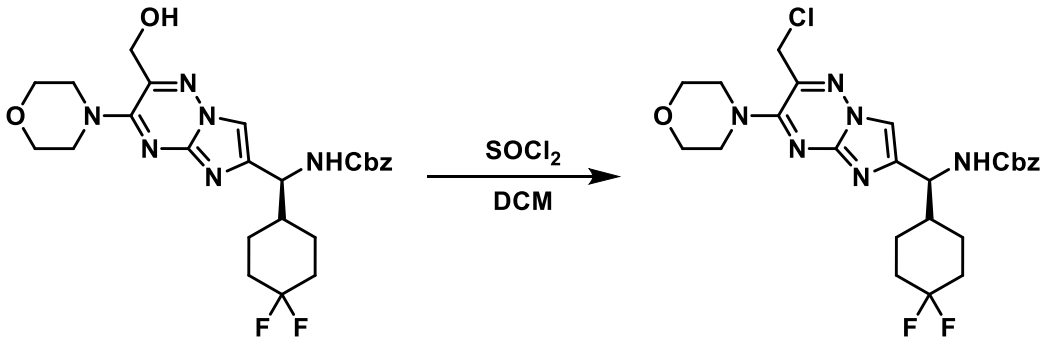
A una solución de 3-amino-5-morfolino-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,92 mmol, 1,00 eq) en THF (20,0 ml) se le añadió (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (2,87 g, 7,11 mmol, 1,20 eq), borato de trimetilo (2,46 g, 23,6 mmol, 2,68 ml, 4,00 eq), y *N,N*-diisopropiletilamina (3,06 g, 23,6 mmol, 4,13 ml, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrío a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*S*)-6-((((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina-2-carboxilato de etilo (2,40 g,

4,30 mmol, 72,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 559,4 m/z.

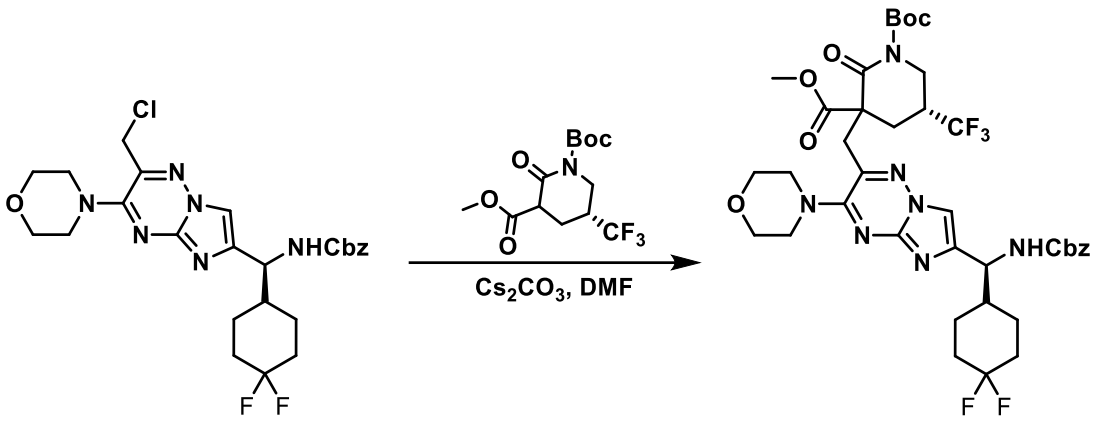


A una solución de (*S*)-6-((((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina-2-carboxilato de etilo (2,20 g, 3,94 mmol, 1,00 eq) en MeOH (15,0 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,290 g, 7,67 mmol, 1,95 eq) y cloruro de calcio (437 mg, 3,94 mmol, 1,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C, y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-(hidroximetil)-3-

morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (0,600 g, 1,16 mmol, 29,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 517,3 m/z.

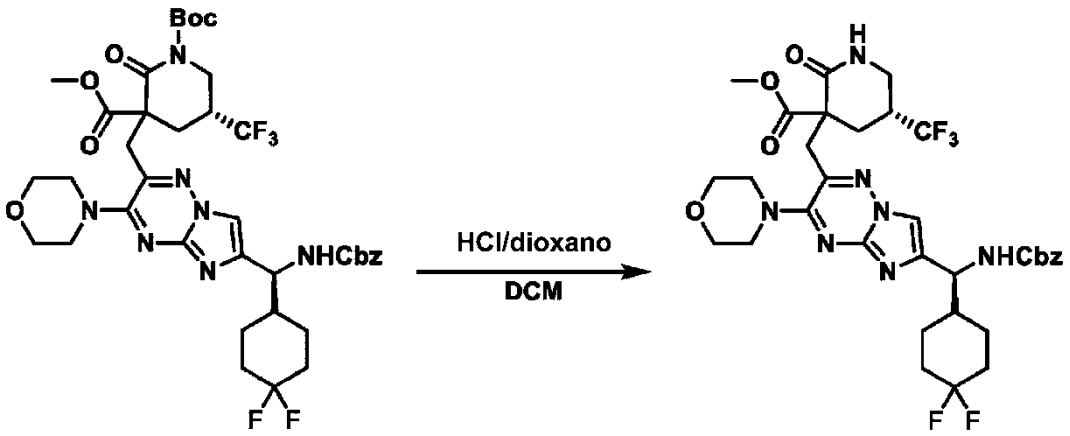


A una solución de (*S*)-((4,4-difluorociclohexil)(2-(hidroximetil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (0,600 g, 1,16 mmol, 1,00 eq) en DCM (5,00 ml) sele añadió cloruro de tionilo (414 mg, 3,48 mmol, 253 µl, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (*S*)-((2-(clorometil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4). - Difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (0,600 g, 1,12 mmol, 96,5 de rendimiento %) como un sólido amarillo.

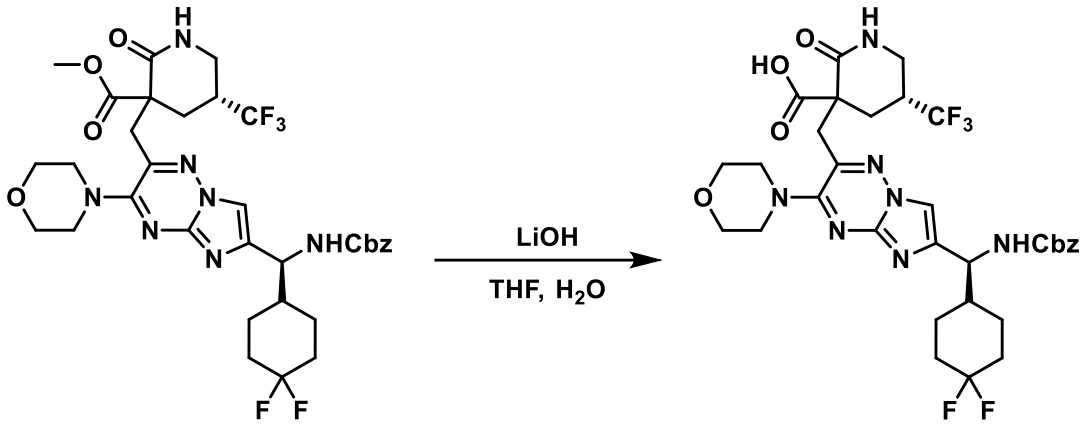


A una solución de (*S*)-((2-(clorometil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)carbamato de bencilo (250 mg, 467 µmol, 1,00 eq) y (*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (228 mg, 701 µmol, 1,50 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (4,00 ml) se le añadió carbonato de cesio (456 mg, 1,40 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil) amino) (4,4-difluorociclohexil) metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-

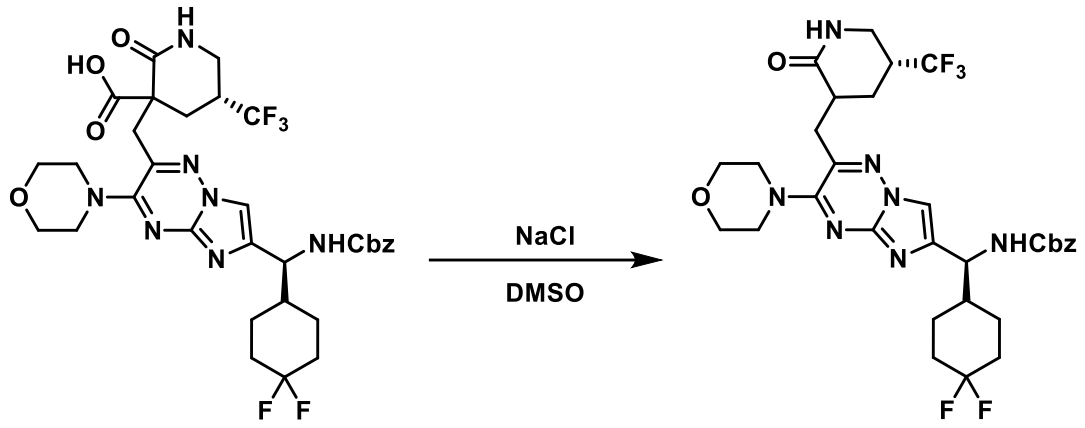
dicarboxilato de 3-metil de 1-(*terc*- butilo) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 824,3 m/z.



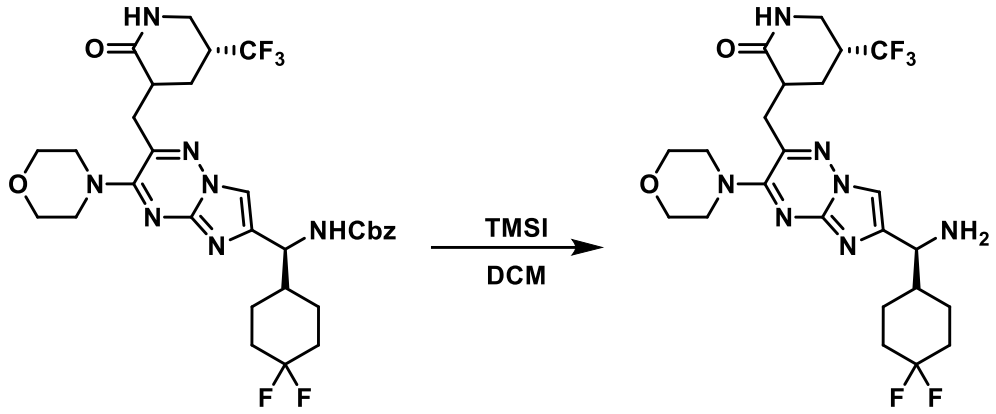
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*-butilo) (250 mg, 303 µmol, 1,00 eq) en DCM (3,00 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4,00 M, 2,65 ml, 35,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (5R)-3-((6-((S)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 724,3 m/z.



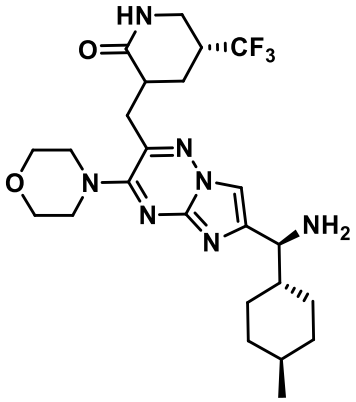
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil) amino)(4,4-difluorociclohexil) metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,300 g, 414 µmol, 1,00 eq) en THF (5,00 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (34,7 mg, 829 µmol, 2,00 eq) y agua (1,00 ml). La mezcla de reacción después se ajustó a pH = 5 con una solución acuosa 1,0 M de HCl a 0 °C. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (0,29 g, 408 µmol, 98,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 710,4 m/z.



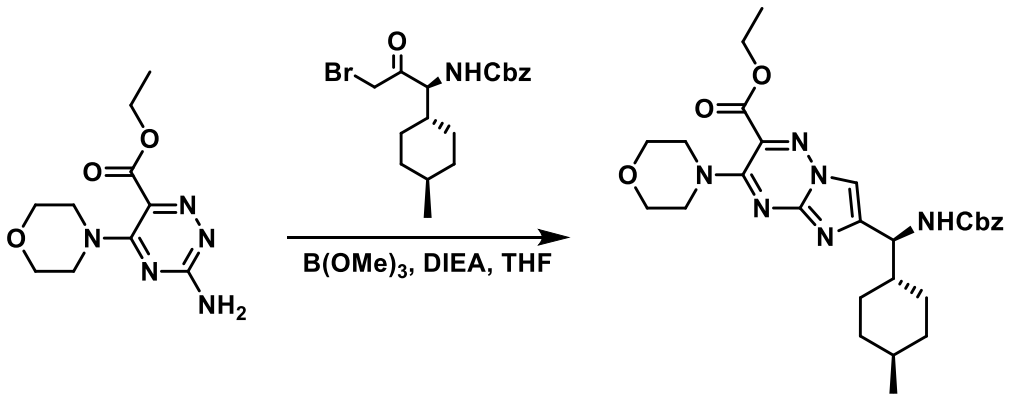
A una solución de ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (0,290 g, 408 µmol, 1,00 eq) en dimetilsulfóxido (1,00 ml) se le añadió cloruro de sodio (95,5 mg, 1,63 mmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se enfrío a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (260 mg, 390 µmol, 95,58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,4 m/z.



A una solución de ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (0,250 g, 375 µmol, 1,00 eq) en DCM (1,00 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (150 mg, 751 µmol, 102 µL, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa 1,0 M de HCl para alcanzar pH = 4 y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se ajustó a pH = 9 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (Intermedio 4, 170 mg, 319 µmol, 85,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 532,3 m/z.

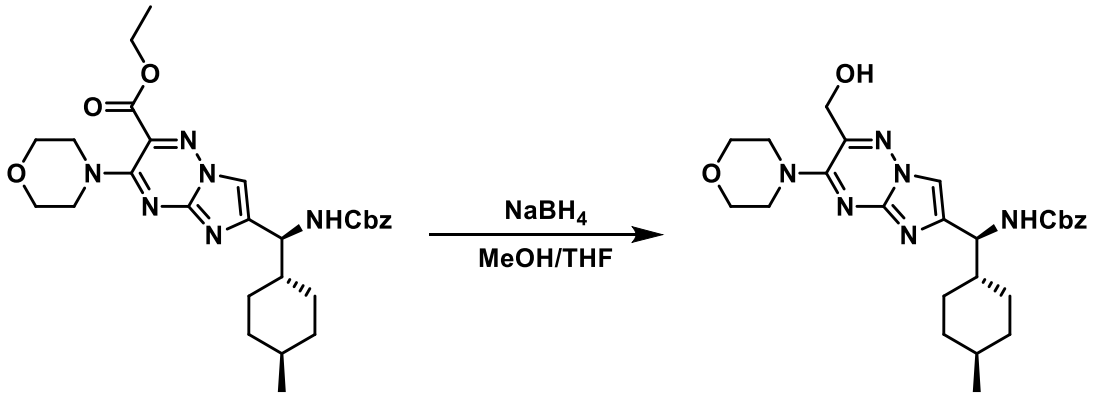


(*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (Intermedio 5)



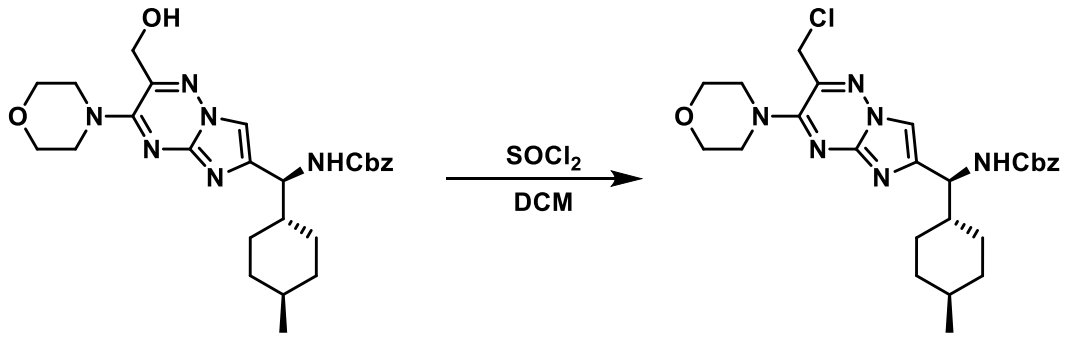
A una solución de 3-amino-5-morfolino-1,2,4-triazin-6-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,92 mmol, 1,00 eq) en THF (10,0 ml) se añadió ((*S*)-3- bromo-1-((1*R*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (2,72 g, 7,11 mmol, 1,20 eq), borato de trimetilo (3,08 g, 29,6 mmol, 3,34 ml, 5,00 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,83 g, 29,6 mmol, 5,16 ml, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se

enfrío a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R*, *4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazina-2-carboxilato de etilo (2,50 g, 4,66 mmol, 78,6 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ = 537,5 m/z.



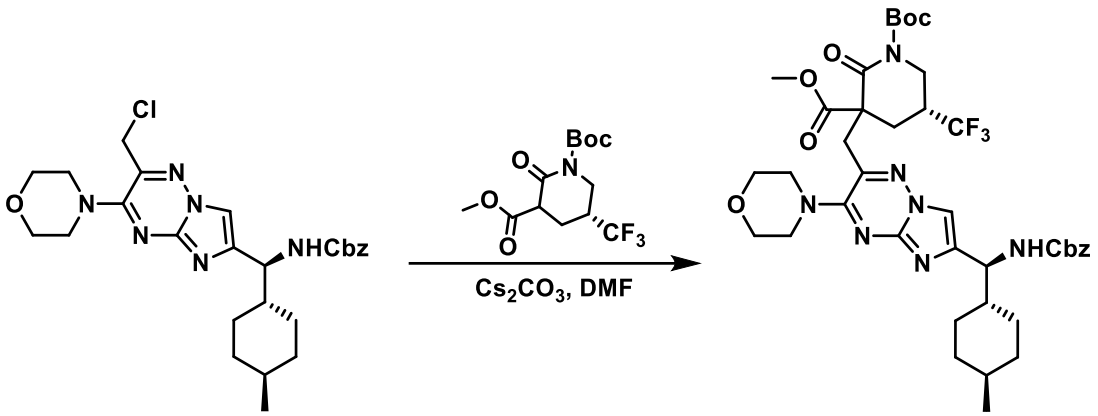
A una solución de 6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina-2-carboxilato de etilo (200 mg, 372 µmol, 1,00 eq) en THF (5,00 ml) se añadió borohidruro de sodio (50,0 mg, 1,32 mmol, 3,55 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH = 7 con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo

con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para producir ((*S*)-(2-(hidroximetil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)carbamato de bencilo (40,0 mg, 80,8 µmol, 21,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 495,3 m/z.



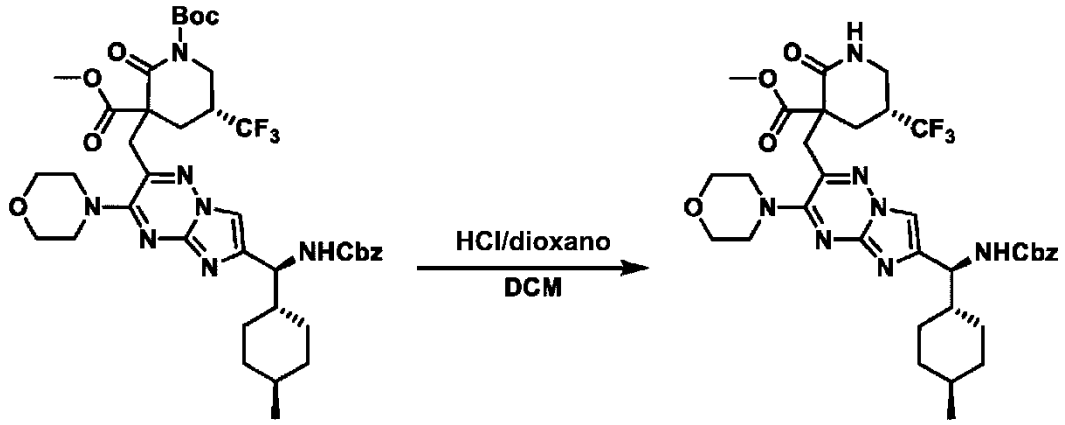
A una solución de ((*S*)-(2-(hidroximetil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)carbamato de bencilo (40,0 mg, 80,8 µmol, 1,00 eq) en DCM (5,00 ml) se añadió cloruro de tionilo (360 mg, 3,03 mmol, 220 µL, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir ((*S*)-(2-(clorometil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)carbamato de bencilo (518 mg,

1,01 mmol, 99,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 513,3 m/z.



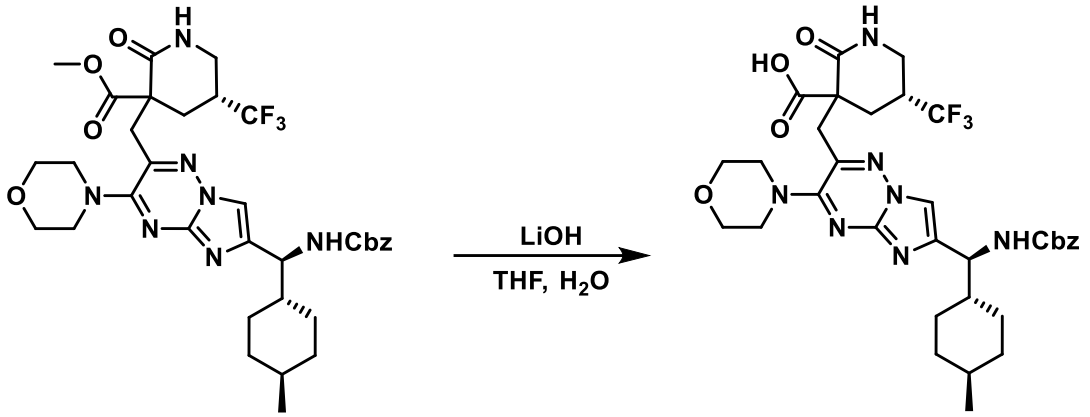
A una solución de ((*S*)-(2-(clorometil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) ((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)carbamato de bencilo (250 mg, 487 µmol, 1,00 eq) y (*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metil de 1-(*terc*-butilo) (237 mg, 731 µmol, 1,50 eq) en *N,N*-dimetilformamida (4,00 ml) se le añadió carbonato de cesio (476 mg, 1,46 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R,4S*)-4-

metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metil de 1-(*terc*-butilo) (300 mg, 374 µmol, 76,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 802,5 m/z.



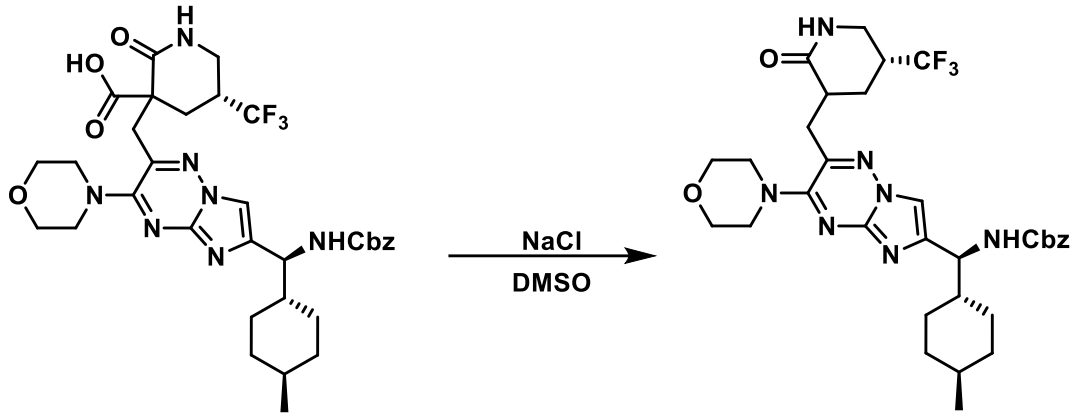
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metil de 1-(*terc*-butilo) (270 mg, 337 µmol, 1,00 eq) en DCM (3,00 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4,00 M, 3,00 ml, 35,6 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil) amino)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo- 5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 285 µmol, 84,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 702,4 m/z.



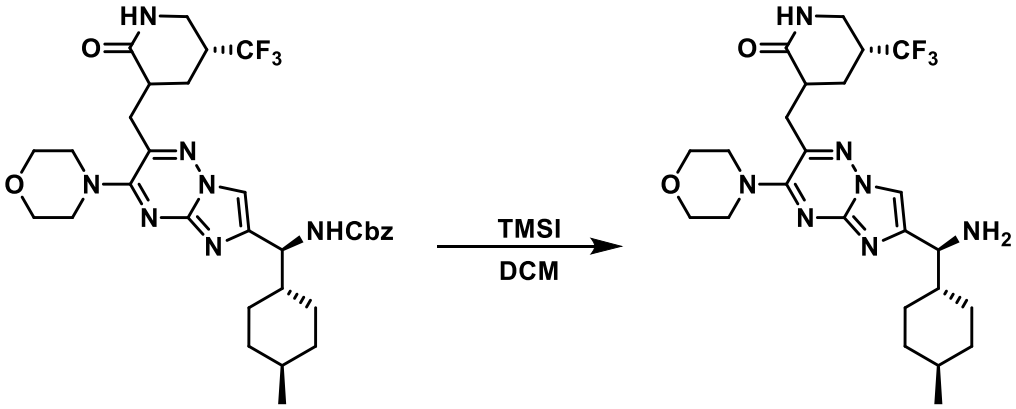
A una solución de (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 285 µmol, 1,00 eq) en THF (4,00 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (23,9 mg, 570 µmol, 2,00 eq) y agua (0,80 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó después a pH = 7 con una solución acuosa 1,0 M de HCl. La solución resultante se concentró a presión reducida para producir ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R,4S*)-4-

metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (180 mg, 262 µmol, 91,8 % de rendimiento) un sólido amarillo.



A una solución de ácido (*5R*)-3-((6-((*S*)-(((benciloxi)carbonil)amino)((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxílico (180 mg, 261 µmol, 1,00 eq) en sulfóxido de dimetilo (1,00 ml) se le añadió cloruro de sodio (61,2 mg, 1,05 mmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrío a T.A. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para

proporcionar ((*1S*)-((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)(3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (145 mg, 225 µmol, 86,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 644,4 m/z.



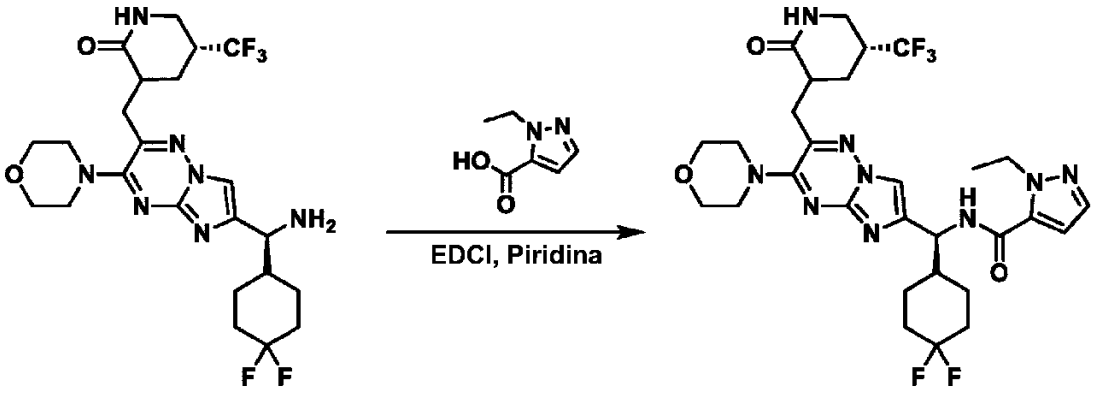
A una solución de ((*1S*)-((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)(3-morpholino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (130 mg, 202 µmol, 1,00 eq) en DCM (1,00 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (121 mg, 606 µmol, 82,4 µL, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa 1,0 M de HCl (pH = 4) y se extrajo con DCM. La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*5R*)-3-((6-

((*S*)-amino((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (Intermedio 5, 100 mg, 196 µmol, 97,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 510,4 m/z.

Procedimiento general 2

A una solución del Intermedio 4 o 5 (1,00 eq) y ácido carboxílico en piridina (3,00 ml) se le añadió EDCI (3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria seguido de SFC preparatoria para proporcionar el compuesto final.

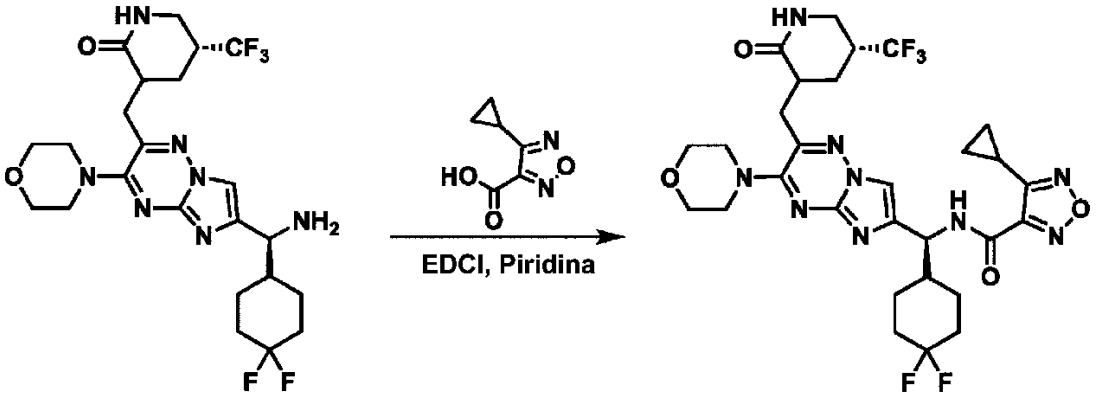
Ejemplo 25: Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino- 2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 17, Compuesto 18 y Compuesto 19)



El **Compuesto 17** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 2**, usando el Intermedio 4 y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (23,7 mg, 169 µmol, 1,50 eq), y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) seguido mediante purificación quiral SFC (columna: Daicel Chiralcel OX (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2–EtOH (0,1 % NH_3•H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática) para proporcionar el único estereoisómero de primera elución *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (29,41 mg, 43,97 µmol, 38,95 % de rendimiento, 95,8 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,4 m/z.

El **Compuesto 18** se aisló como el estereoisómero único de segunda elución mediante purificación por SFC quiral (18,84 mg, 29,86 µmol, 26,45 % de rendimiento, 97,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,4 m/z. El **Compuesto 19** se aisló como mezcla de isómeros.

Ejemplo 26: Preparación de 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 20 y Compuesto 21)

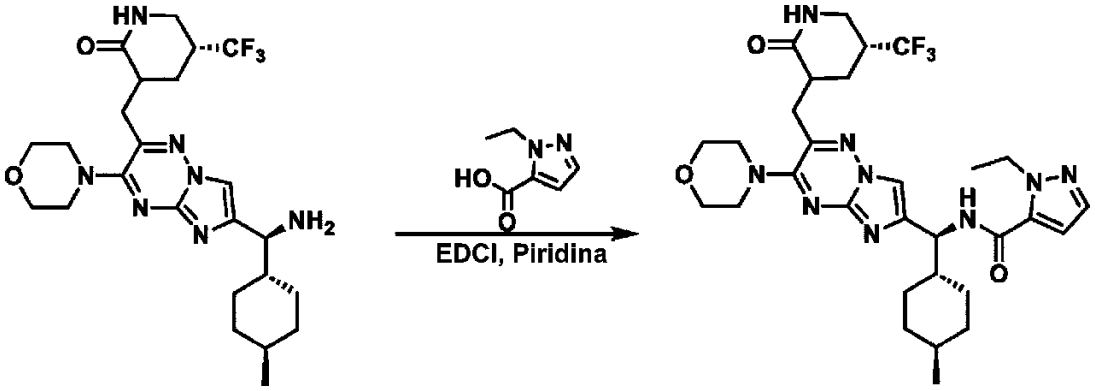


El **Compuesto 20** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento general 2**, usando el Intermedio 4 y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (39,1 mg, 253 µmol, 1,50 eq), y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) seguido de purificación quiral SFC (columna: Daicel Chiralcel OX (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2–EtOH (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática) para proporcionar como el estereoisómero único de primera elución 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

(39,66 mg, 50,4 µmol, 29,8 % de rendimiento, 96,3 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 m/z.

El **Compuesto 21** se aisló como el estereoisómero único de segunda elución mediante purificación por SFC quiral (23,82 mg, 51,1 µmol, 30,1 % de rendimiento, 97,5 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 m/z.

Ejemplo 27: Preparación de 1-etil-N-((*1S*)-((*1R,4S*)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 22 y Compuesto 23)



El **Compuesto 22** se sintetizó siguiendo el **Procedimiento General 2**, usando el Intermedio 5 y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (41,2 mg, 294 µmol, 1,50 eq), y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1R,4S*)-4-metilciclohexil)(3-morfolino-2-(((*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-

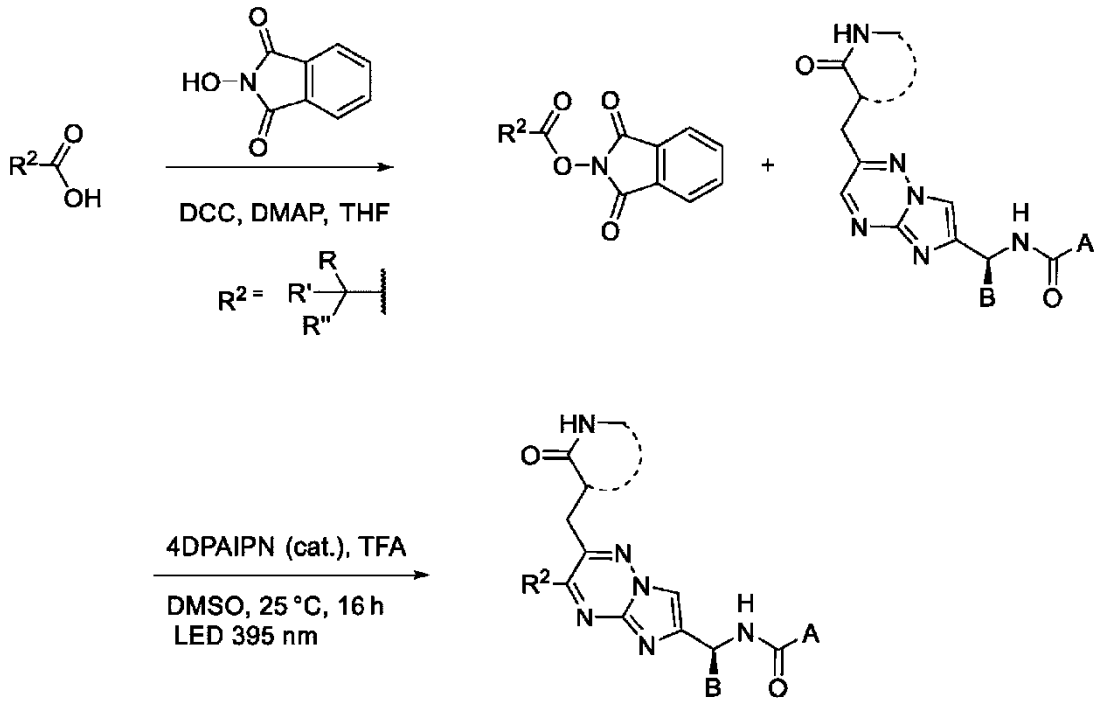
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 79,1 µmol, 40,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 632,3 m/z.

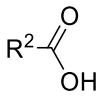
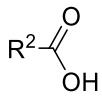
El **Compuesto 22** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$ en EtOH]; B %: 60 %, modo de elución isocrática); (26,5 mg, 42,0 µmol, 53,1 % de rendimiento, 95,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 632,4 m/z.

El **Compuesto 23** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$ en EtOH]; B %: 60 %, modo de elución isocrática); (21,1 mg, 33,4 µmol, 42,3 % de rendimiento, 96,0 % de pureza) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 632,4 m/z.

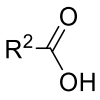
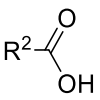
Ejemplo 28: Esquema General 1 y 2

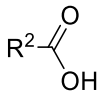
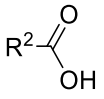
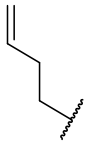
Esquema General 1 y 2

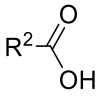
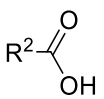


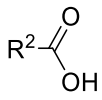
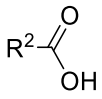
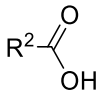
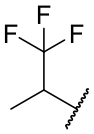
Como se describe en el Esquema General 1, R^2 de  se selecciona de R^2 como se define en la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a) o (II-b). En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

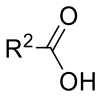
de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN, en donde R^{15} y R^{15A} son como se definen en la Fórmula (I') o Fórmula (I).

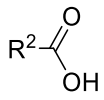
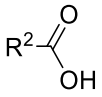
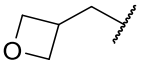
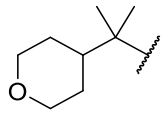
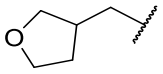
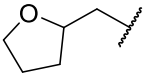
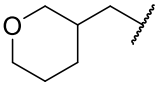
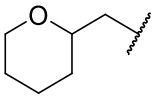
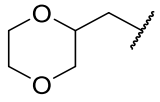
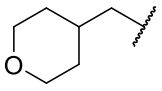
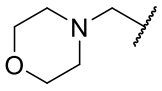
En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas

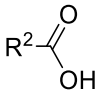
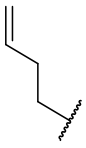
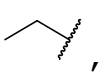
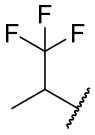
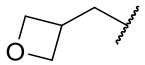
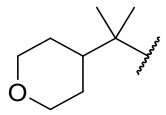
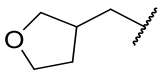
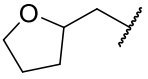
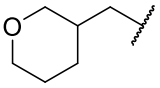
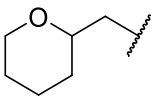
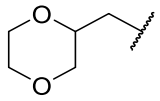
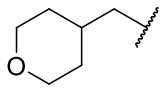
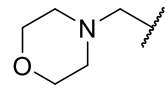
modalidades, R^2 de  se selecciona de alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 de  es  .

En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

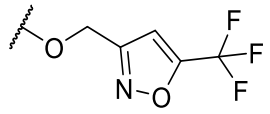
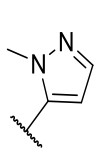
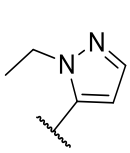
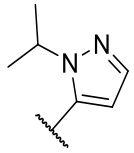
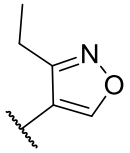
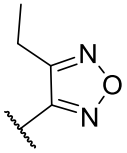
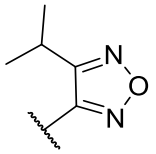
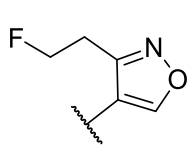
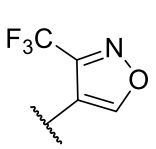
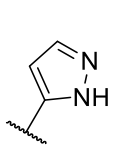
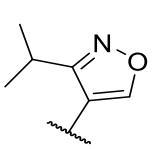
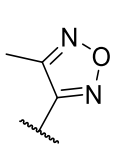
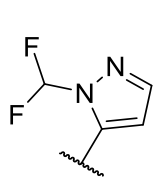
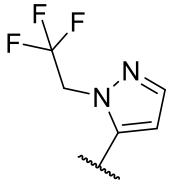
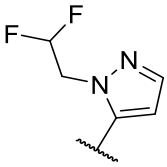
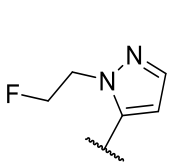
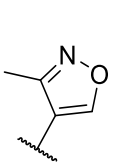
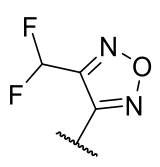
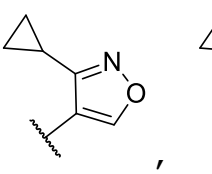
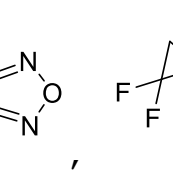
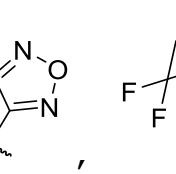
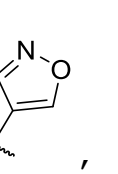
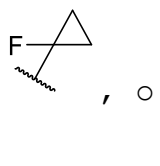
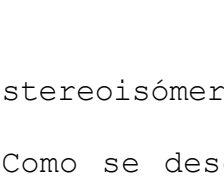
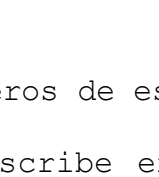
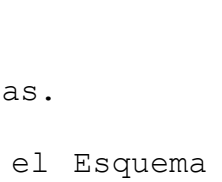
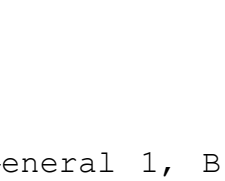
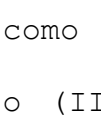
de halógeno, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15})$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NO_2$, -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-NO_2$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de  ,  ,  ,  , y  , o estereoisómeros de este.

En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_1–$_{10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

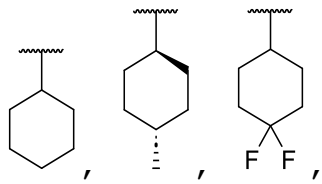
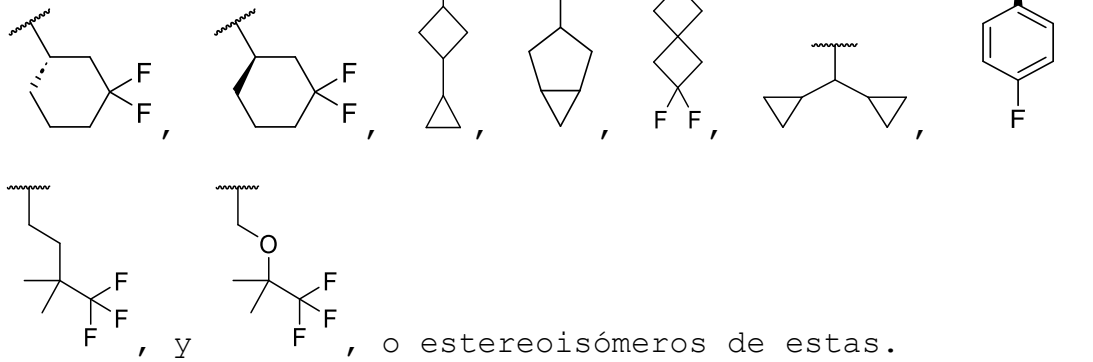
independientemente seleccionados de halógeno, $-OR^{15A}$, $-SR^{15A}$, $-N(R^{15A})_2$, $-C(O)R^{15A}$, $-C(O)N(R^{15A})_2$, $-N(R^{15A})C(O)R^{15A}$, $-N(R^{15A})S(O)_2R^{15A}$, $-C(O)OR^{15A}$, $-OC(O)R^{15A}$, $-S(O)R^{15A}$, $-S(O)_2R^{15A}$, $-NO_2$, =O, =S, $=N(R^{15A})$, y -CN. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , o estereoisómeros de estos.

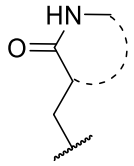
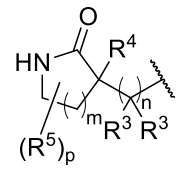
En algunas modalidades, R^2 de  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , o estereoisómeros de este.

Como se describe en el Esquema General 1, A es como se define en la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-

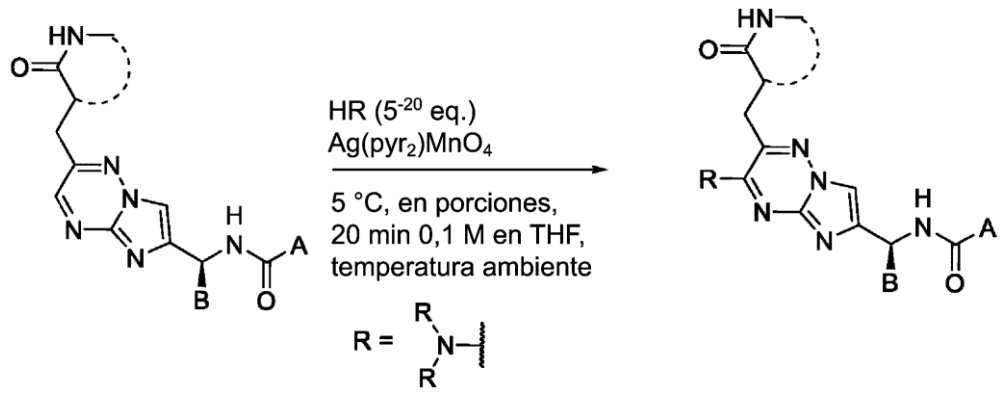
b). En algunas modalidades, A se selecciona de -(CR'R")$_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),-(CR'R")$_z$(carbociclo C_{3-10}), -O-(CR'R")$_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y -O-(CR'R")$_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), y en donde z es como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I). En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , o estereoisómeros de estas.

Como se describe en el Esquema General 1, B es como se define en la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b). En algunas modalidades, B se selecciona de -

$CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido, en donde cada R^6 y los sustituyentes opcionalmente del carbociclo C_{3-10} son como se definen en la Fórmula (I') o Fórmula (I). En algunas modalidades, B se selecciona de:  ,  , , y , o estereoisómeros de estas.

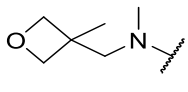
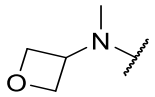
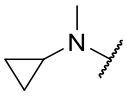
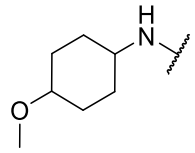
Como se describe en el Esquema General 1,  es  como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), en donde R^3, R^4, R^5, n, m, y p son cada uno como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I).

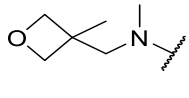
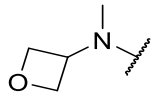
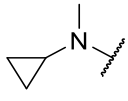
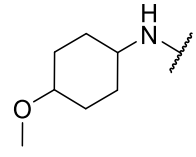
Esquema general 2



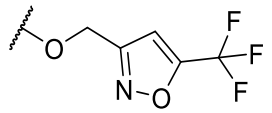
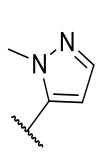
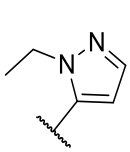
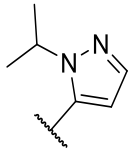
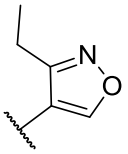
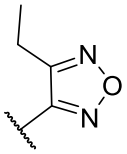
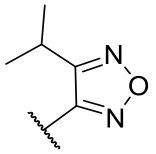
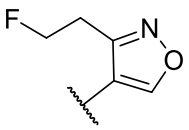
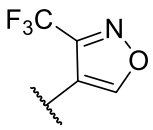
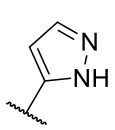
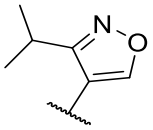
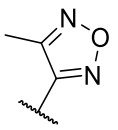
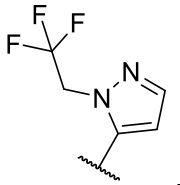
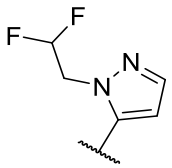
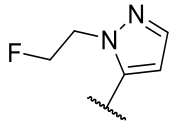
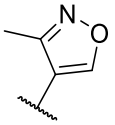
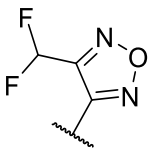
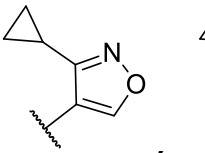
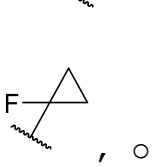
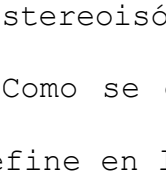
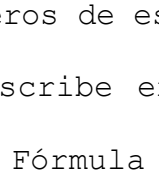
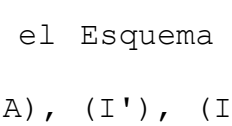
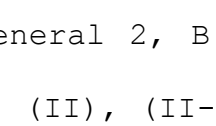
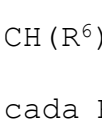
Como se describe en el Esquema General 2, R de HR, es R^2 como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I). En algunas modalidades, R de HR, es $-N(R^{15})_2$ de R^2 como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), y en donde cada R^{15} es como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I). En algunas modalidades,  es $-N(R^{15})_2$ de R^2 como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), y en donde cada R^{15} es como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I).

En algunas modalidades, R de HR, es $-N(R^{15})_2$ de R^2 como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), y en donde cada R^{15} se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN; carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -

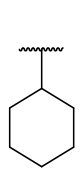
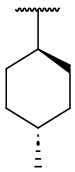
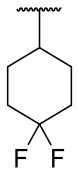
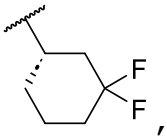
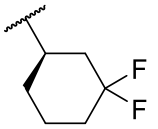
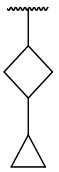
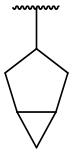
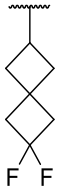
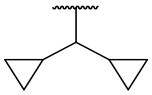
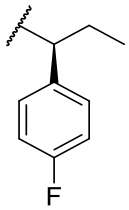
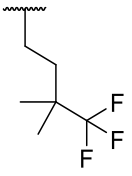
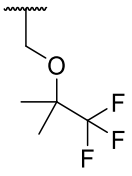
NO_2, =O, y -CN. En algunas modalidades, R de HR se selecciona de:  ,  ,  ,  y  .

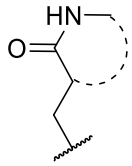
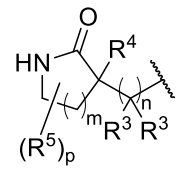
En algunas modalidades,  es $-N(R^{15})_2$ de R^2 como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), y en donde cada R^{15} se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, -CN; carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros, carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 4 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -O-haloalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, $-NO_2$, =O, y -CN. En algunas modalidades,  se selecciona de:  ,  ,  ,  y  .

Como se describe en el Esquema General 2, A es como se define en la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b). En algunas modalidades, A se selecciona de $-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros),$-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), $-O-(CR'R")_z$(heterociclo de 3 a 10 miembros), y $-O-(CR'R")_z$(carbociclo C_{3-10}), el heterociclo de 3 a 10 miembros

y carbociclo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), y en donde z es como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I). En algunas modalidades, A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , o estereoisómeros de estas.

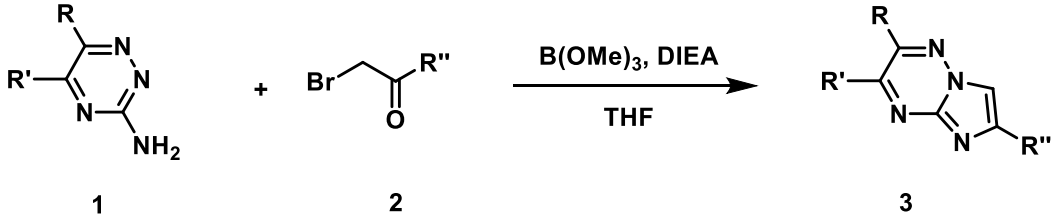
Como se describe en el Esquema General 2, B es como se define en la Fórmula (A), (I'), (I), (II), (II-a), o (II-b). En algunas modalidades, B se selecciona de $-CH(R^6)_2$ y carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido, en donde cada R^6 y los sustituyentes opcionalmente del carbociclo C_{3-10} son como se definen en la Fórmula (I') o Fórmula (I). En

algunas modalidades, B se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , o estereoisómeros de estas.

Como se describe en el Esquema General 2,  es  como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I), en donde R^3, R^4, R^5, n, m, y p son cada uno como se define en la Fórmula (I') o Fórmula (I).

Ejemplo 29: Procedimiento general 3

Procedimiento general 3

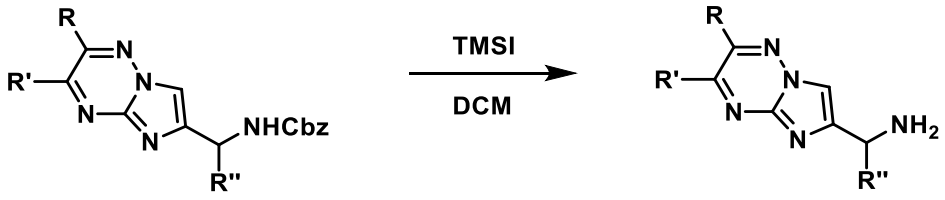


1 2 3

A una solución de aminotriazina **1** (1,00 eq) y bromocetona **2** (1,00-1,20 eq) en tetrahidrofurano se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (5,00-10,0 eq) y borato de trimetilo (5,00-10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3-18 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que después se purificó por TLC preparatoria, cromatografía en columna, HPLC preparatoria y/o SFC prep para producir imidazo [1,2-b][1,2,4]triazina **3**.

Ejemplo 30: Procedimiento general 4

Procedimiento general 4



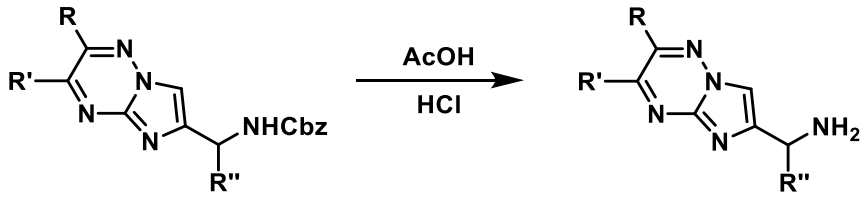
4 **5**

A una solución de amina primaria protegida con Cbz **4** (1,00 eq) en diclorometano se le añadió yodotrimetilsilano (3,00-5,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH = 8-9 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar amina primaria libre 5.

Ejemplo 31: Procedimiento general 5

Procedimiento general 5

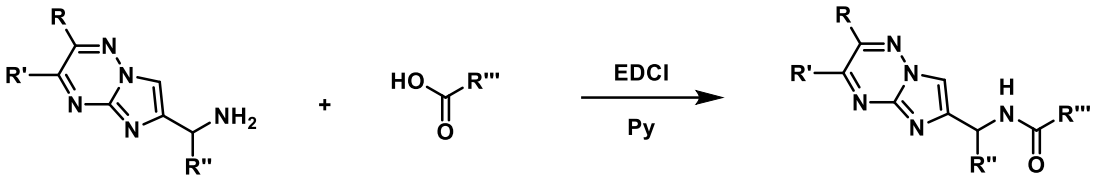


4 5

A una solución de amina primaria protegida con Cbz **4** (1,00 eq) en ácido acético se le añadió HCl concentrado (37,0 % acuoso). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 0,5-1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar amina primaria libre **5**.

Ejemplo 32: Procedimiento general 6

Procedimiento general 6

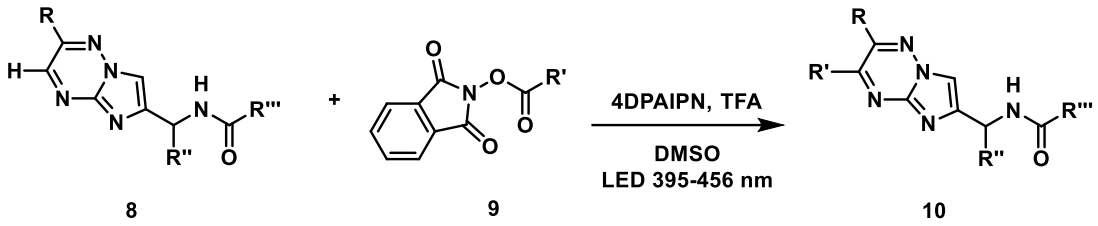


5 **5** **6** **7**

Una solución de amina primaria **5** (1,00 eq), ácido carboxílico **6** (1,20-3,00 eq) y EDCI (2,00-3,00 eq) en piridina se agitaron a temperatura ambiente durante 1-18 10 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron opcionalmente con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un 15 residuo, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa, cromatografía en columna, HPLC preparativa, y/o SFC preparativa para proporcionar amida **7**.

Ejemplo 33: Procedimiento general 7

20 Procedimiento general 7

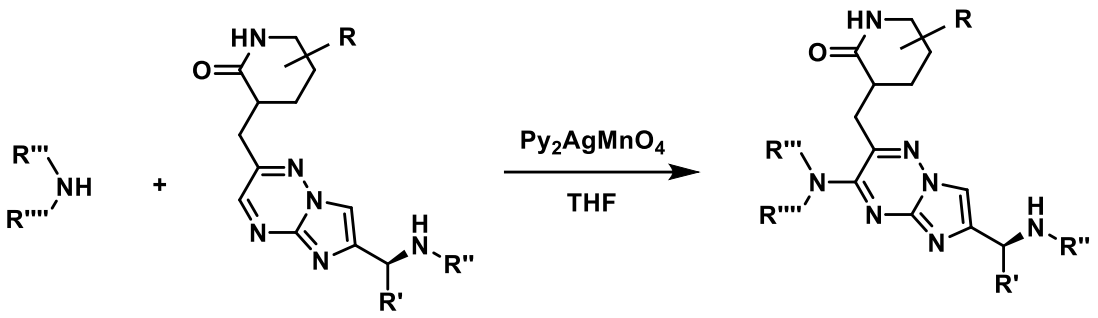


8 9 10

A una solución de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina **8**(1,00 eq), éster activado **9** (1,50-3,00 eq), y 1,3-diciano-2,4,5,6-tetrakis (difenilamino)-benceno (4DPAIPN, 0,02 eq) en DMSO se añadió TFA (1,50-3,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas mientras se irradió con un LED (395-456 nm). La mezcla de reacción después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron opcionalmente con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, y el residuo se purificó por TLC preparatoria, cromatografía en columna, HPLC preparatoria, y/o SFC preparatoria para proporcionar amida **10**.

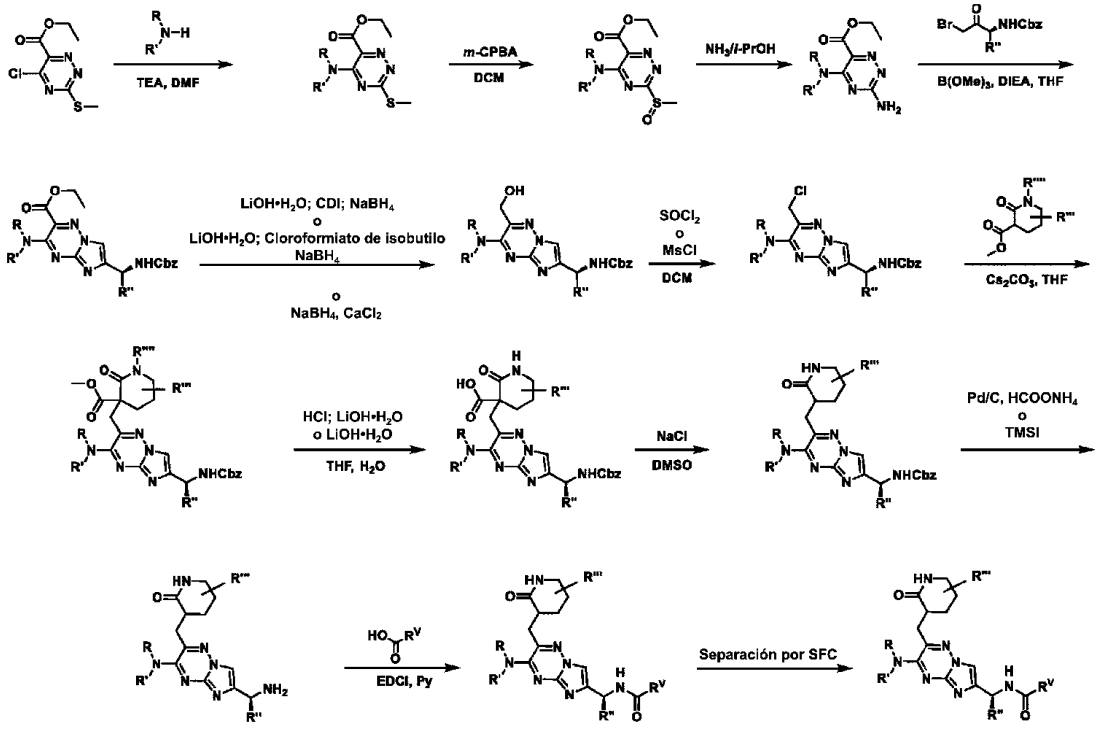
Ejemplo 34: Procedimiento general 8

Procedimiento general 8



A una solución de derivado de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina (1,00 eq) y amina (10,0-20,0 eq) en THF (0,05-0,2 M) a 0-5 °C se le añadió permanganato de bis(piridina)plata(I) (1,50 eq) en pequeñas porciones durante el transcurso de 15 minutos. Se añadió permanganato de bis(piridina)plata(I) adicional a 5 °C hasta que se completó la reacción. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de $MgSO_4$ empaquetado sobre Celite con lavados de diclorometano/acetato de etilo. La purificación por cromatografía en columna, TLC preparatoria, y/o HPLC preparatoria, seguido opcionalmente por tratamiento básico (para base libre), proporcionó el derivado de 7-(amino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina correspondiente.

Ejemplo 35: Esquema general A



Etapa 1: A una solución de 5-cloro-3-(metiltio)-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (1,00 eq) y amina (1,00 eq) en diclorometano (0,5 M) se le añadió TEA (2,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora, después se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto S_NAr crudo.

Etapa 2: Al producto S_NAr crudo (1,00 eq) en diclorometano (0,4 M) se le añadió *m*-CPBA (1,30 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Esta mezcla de oxidación cruda se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: La mezcla de oxidación cruda (1,00 eq) y NH_3/i-PrOH (7 M, 3,00 eq) se agitaron a 15 °C durante 1 hora.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar diaminotriazina.

Etapa 4: Diamino-triazina se sometió a ciclización de imidazol con (amino)bromocetona protegida con Cbz (0,70-1,00 eq) mediante el uso del **Procedimiento general 3**. Después de la purificación mediante cromatografía en columna, el derivado de imidazo [1,2-*b*]triazina-carboxilato de etilo se obtuvo como el producto.

Etapa 5: La síntesis del alcohol bencílico a partir del derivado de imidazo[1,2-*b*]triazina-carboxilato de etilo se llevó a cabo mediante uno de tres procedimientos: A) A una solución de derivado de imidazo[1,2-*b*]triazina-carboxilato de etilo (1,00 eq) en THF (0,25 M) se le añadió $LiOH•H_2O$ (2,00-3,00 eq) y H_2O (1/10 THF vol). La mezcla se agitó a 0-temperatura durante 1-2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y el pH se ajustó a 4 con HCl (1 M). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener lactama-ácido carboxílico. Una solución 0,2 M de lactama-ácido carboxílico en THF con cloroformato de isobutilo (3,00-4,00 eq) y TEA (3,00 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se filtró y se concentró, el residuo se absorbió en solución con THF/H_2O (5:1, 0,13 M), se agitó con $NaBH_4$ (2,00-5,00 eq, 0 °C) a

temperatura ambiente durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. y agua, se extrajeron con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO2) para dar alcohol bencílico. O B) Una solución de lactama-ácido carboxílico (elaborada de la misma manera que la Etapa 5A) en THF (0,15 M) se agitó con CDI (3,00 eq) a 25-45 °C durante 2-12 horas, seguido de la adición de $NaBH_4$ (2,00-2,50 eq) y H_2O (1/27 THF vol) a 0 °C, agitando durante 0,5 horas, inactivando a 0 °C con NH_4Cl sat. ac. y H_2O, extracción con acetato de etilo (4x), secando las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtrando, concentrando y purificando por cromatografía en columna (SiO_2) para dar alcohol bencílico. O C) A una solución del derivado de imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazina-carboxilato de etilo (1,00 eq) en EtOH o MeOH (0,19-0,26 M) se le añadió $NaBH_4$ (2,00-3,50 eq) y $CaCl_2$ (1,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15-temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con 200 ml de NH_4Cl sat. ac., después, se concentró opcionalmente a presión reducida para eliminar MeOH y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto de alcohol bencílico.

Etapa 6: La síntesis del cloruro bencílico a partir de alcohol bencílico se llevó a cabo a través de uno de los dos siguientes procedimientos: A) Una solución de alcohol bencílico (1,00 eq) en diclorometano (0,1-0,2 M) se agitó con TEA (4,00 eq) y MsCl (4,00-9,00 eq) a 0 °C durante 1 hora, después se concentró directamente para dar cloruro bencílico. O B) Una solución de alcohol bencílico (1,00 eq) en diclorometano (0,15 M) se agitó con cloruro de tionilo (3,00-5,00 eq, 0 °C) a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró directamente para dar cloruro bencílico.

Etapa 7: A una solución de 1,3-dicarbonil-lactama (0,33-2,00 eq) en THF (0,6 M) se le añadió Cs_2CO_3 (1,00-2,00 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió cloruro bencílico (1,00-3,00 eq) y se agitó a 15-70 °C durante 2-5 horas. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron por Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria para dar el producto de metilactama.

Etapa 8: Si el producto de lactama alquilada de la etapa anterior estaba protegido con Boc, se realizó la desprotección mediante el siguiente procedimiento antes de la saponificación A una solución de lactama protegida con

Boc (1,00 eq) en diclorometano (0,1 M) se le añadió HCl 4 M/dioxano (20-35 eq) a 0 °C, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un éster metílico lactama desprotegido crudo. Procedimiento de saponificación: A una solución de éster metílico lactama no protegida (1,00 eq) en THF/H_2O (5-6:1, 0,09-0,15 M) se le añadió LiOHOH:•H_2O (2,00-5,00 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó opcionalmente a pH = 7 con HCl ac. y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar lactama-ácido carboxílico crudo (sal o base libre de Li).

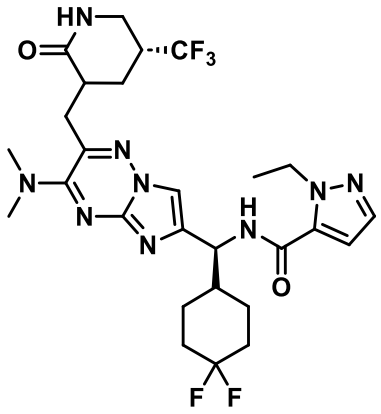
Etapa 9: A una solución de lactama-ácido carboxílico crudo (sal de Li o base libre, 1,00 eq) en DMSO (0,15 M) se le añadió NaCl (2,00-3,00 eq) y se agitó a 25-80 °C durante 0,5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo (2-3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida y opcionalmente se purificaron por TLC preparatoria para dar un producto de CBz-amina descarboxilada.

Etapa 10: La desprotección de CBz de CBz-amina descarboxilada se llevó a cabo mediante uno de dos procedimientos. A) A una solución de CBz-amina descarboxilada (1,00 eq) en MeOH (0,06-0,1 M) se le añadió $HCOONH_4$ (3,00-20,0 eq) y Pd/C (10,0 % de pureza, 0,15-7,80

eq), y la mezcla se agitó a 15-temperatura ambiente durante 2 horas, opcionalmente bajo N_2, después se filtró, y se concentró a presión reducida para dar amina bencílica. O B) Una solución de CBz-amina descarboxilada (1,00 eq) en diclorometano (0,075 M) con TMSI (3,00 eq, 0 °C) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua, se acidificó a pH = 3 (HCl 1 M), se lavó con acetato de etilo (2x), se basificó a pH = 9 ($NaHCO_3$ sat. ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3x); las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar amina bencílica.

Etapa 11: La amina bencílica de la etapa anterior se acopló con ácido carboxílico usando el **Procedimiento general 6** para proporcionar el producto de amida deseado como una mezcla cruda de diastereómeros que se purificaron adicionalmente por TLC preparatoria, HPLC preparatoria y/o cromatografía en columna y posteriormente se separaron mediante SFC quiral para dar estereoisómeros individuales.

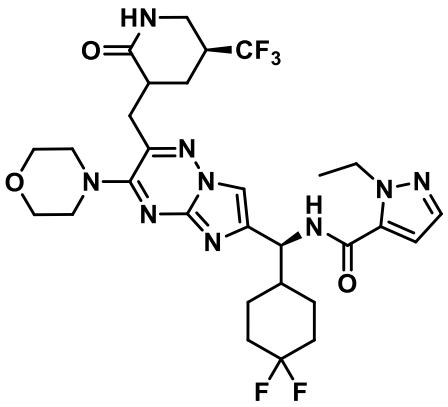
Ejemplo 36: Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((5*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 48 y 49)



La síntesis de estereoisómeros individuales de *N*-((1*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(dimetilamino)-2-(((5*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando clorhidrato de dimetilamina (1,70 eq) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo- 1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H* -pirazol-5-carboxílico en la etapa 11, La mezcla de estereoisómeros se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: REGIS(S,S) WHELK-O1 (250 mm * 25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 55 %, modo de elución isocrática). El estereoisómero

único de primera elución, **Compuesto 48** (29,28 mg, 46,9 µmol), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 612,3 *m/z*. El estereoisómero único de segunda elución, **Compuesto 49** (30,01 mg, 48,4 µmol) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 612,3 *m/z*.

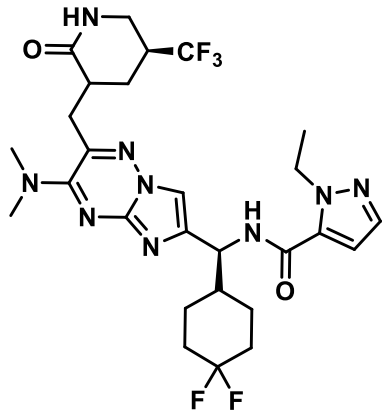
Ejemplo 37: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino- 2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 50 y 54)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,10 eq, base libre) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato (1,20 eq) en la Etapa 4, NaBH 4_4/ $CaCl_2$en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5*S*)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H* -pirazol-5-carboxílico en la etapa 11, La mezcla de estereoisómeros se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática). El estereoisómero único de primera elución, **Compuesto 50** (33,35 mg, 38,25 µmol, 42 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 54** (19,82 mg, 38,25 µmol, 42 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,4 *m/z*.

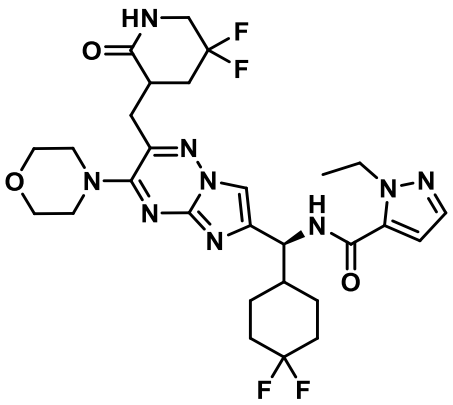
Ejemplo 38: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 51 y 55)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando clorhidrato de dimetilamina (1,70 eq) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5*S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H* -pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros se purificó por TLC preparatoria (diclorometano: MeOH = 10:1, Rf = 0,50), después los estereoisómeros se separaron por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática) y HPLC preparatoria

(columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-acetonitrilo]; gradiente: 30 % - 60 % de B durante 10 min). El estereoisómero único de primera elución, **Compuesto 51** (30,00 mg, 47,8 µmol, 49 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 612,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 55** (28,70 mg, 45,9 µmol, 47 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 612,2 *m/z*.

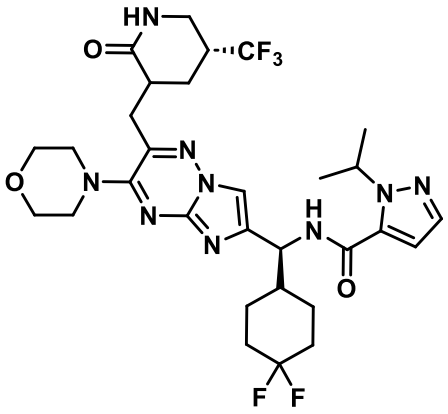
Ejemplo 39: Preparación de N-((1S)-(2-(5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-il)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 64 y 65)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(2-((5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-il) metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,10 eq) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-

difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, 5,5-difluoro-2-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo en la Etapa 7, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros se purificó por TLC preparatoria (diclorometano:MeOH = 10:1), después los estereoisómeros se separaron por SFC preparatoria (columna: REGIS (S, S) WHELK-O1 (250 mm*25 mm, 10um); fase móvil: [CO_2-EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática, Rt = 1,181, 1,350 min). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 64** (22,65 mg, 36,0 µmol, 28 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 622,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 65** (16,16 mg, 24,9 µmol, 19 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 622,3 *m/z*.

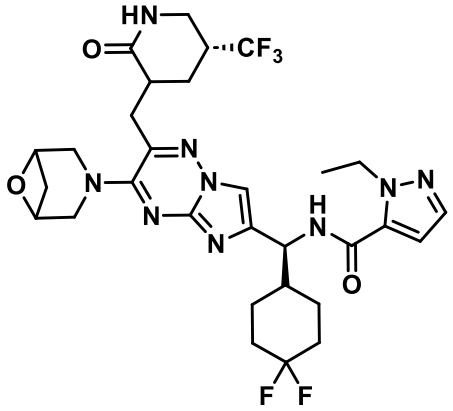
Ejemplo 40: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 79 y 80)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,10 eq) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico en la Etapa 11. La mezcla de estereoisómeros se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-acetonitrilo/EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática, Rt = 0,495,

1,201 min). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 79** (29,7 mg, 44,0 µmol, 29 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 668,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 80** (34,6 mg, 50,2 µmol, 33 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 668,3 *m/z*.

Ejemplo 41: Preparación de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 81 y 82)

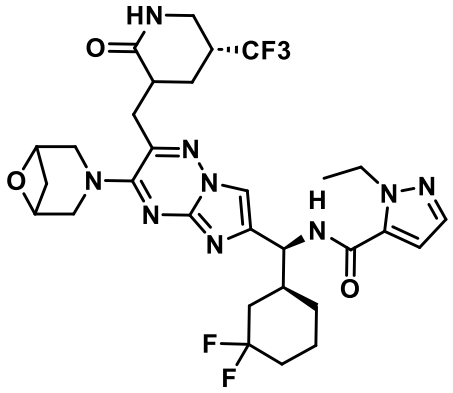


La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (1,00 eq, *p*-sal de ácido toluenosulfónico) en la Etapa 1,

(*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,10 eq) en la Etapa 4, cloroformato de isobutilo (3,00 eq) para la Etapa 5A, MsCl en la Etapa 6A, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (0,33 eq) en la etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (15:1 diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – iPrOH/acetonitrilo]; B %: 35 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 81** (3,63 mg, 4,95 µmol, 11 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido verde. LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 82** (2,45 mg, 3,53 µmol, 8 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido verde. LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*.

Ejemplo 42: Preparación de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

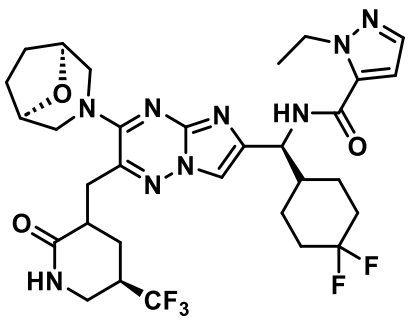
b][1,2,4]triazin-6-il)((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 92 y 93)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (1,00 eq, *p*-sal de ácido toluenosulfónico) en la Etapa 1, (S)-3-bromo-1-(S)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (0,70 eq) en la Etapa 4, CDI (3,00 eq) para la Etapa 5B, MsCl para la Etapa 6A, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (2,00 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1]heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD - H (250 mm * 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,1 %NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática) y SFC preparatoria nuevamente (columna: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 mm * 25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 -i-PrOH/acetonitrilo]; B %: 45 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 92** (15,0 mg, 21,44 µmol, 29 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 93** (15,0 mg, 21,44 µmol, 29 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*.

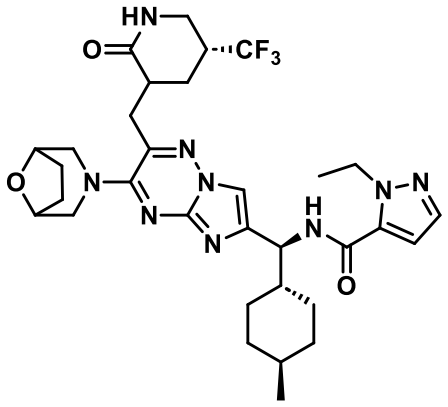
Ejemplo 43: Preparación de N-((1S)-(3-(8-oxa-3-azabiciclo [3.2.1] octan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 83 y 84)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1] octan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (1,10 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,10 eq) en la Etapa 4, CDI (3,00 eq) para la Etapa 5B, cloruro de tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (1,00 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO2 - i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática, Rt = 1,806, 2,167). El único estereoisómero de primera elución,

Compuesto 83 (45,37 mg, 64,8 µmol, 36 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 680,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 84** (26,70 mg, 38,5 µmol, 21 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 680,3 *m/z*.

Ejemplo 44: Preparación de N-((1S)-(3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 104 y 105)

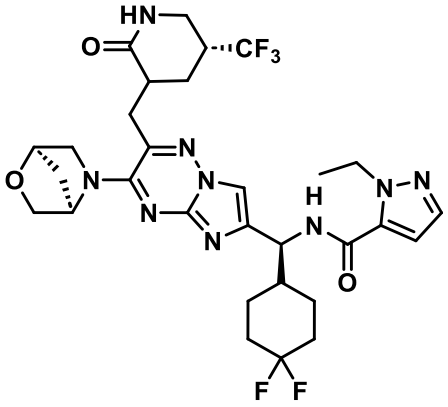


La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano (1,10 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-(1r, 4S)-4-metilciclohexil)-2-

oxopropil)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, CDI (3,00 eq) para la Etapa 5B, cloruro de tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (1,20 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO2 - EtOH (0,1 % NH3H2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática) para dar dos picos. El único estereoisómero de primera elución se purificó adicionalmente por TLC preparatoria (SiO2, éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) para dar el **Compuesto 104** (16,36 mg, 23,2 µmol, 31 % de rendimiento), obtenido como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 658,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 105** (18,79 mg, 27,8 µmol, 37 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 658,3 *m/z*.

Ejemplo 45: Preparación de N-((1S)-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

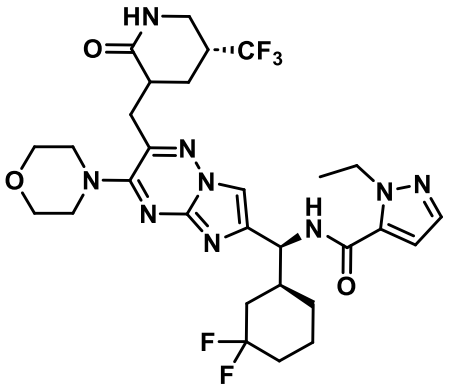
b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 85 y 86)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando (1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptano (1,10 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,00 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-

azabiciclo [2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 85** (22,57 mg, 32,2 µmol, 31 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución se purificó además por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; Gradiente: 15 % - 45 % de B durante 10 minutos) para proporcionar **Compuesto 86** (14,41 mg, 21,0 µmol, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,4 *m/z*.

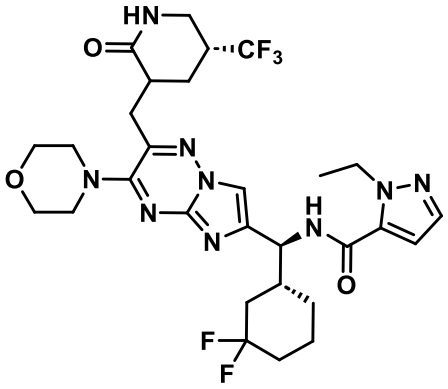
Ejemplo 46: Preparación de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 90 y 91)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,00 eq, base libre) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (0,90 eq) en la Etapa 4, CDI (3,00 eq) para la Etapa 5B, cloruro de tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (1,10 eq) en la etapa 7, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase

móvil: [CO_2 - MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 55 %, modo de elución isocrática, Rt = 1,708, 2,373). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 90** (25,7 mg, 38,1 µmol, 38 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 91** (21,7 mg, 32,6 µmol, 32 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,3 *m/z*.

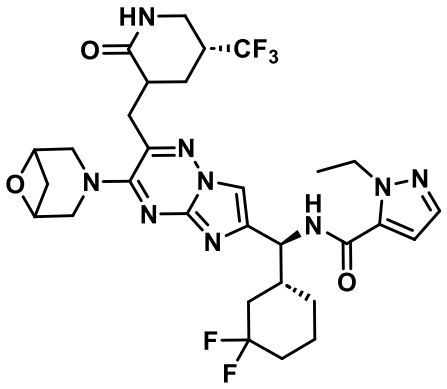
Ejemplo 47: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 94 y 95)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo de la misma manera que la de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil) (3-

morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, con los únicos cambios que fueron el uso de ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo como la bromocetona en esta síntesis y la purificación final. Los estereoisómeros individuales de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se separaron por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO2-MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 65 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 94** (27,67 mg, 39,75 µmol, 37 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 95** (18,56 mg, 28,34 µmol, 26 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 654,3 *m/z*.

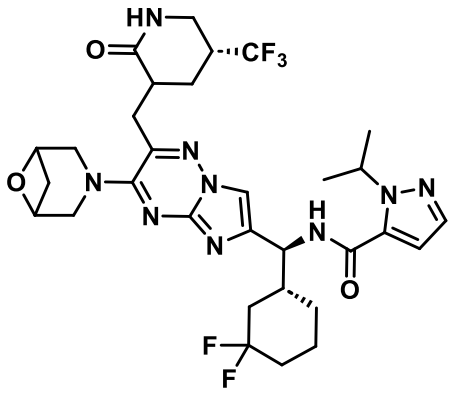
Ejemplo 48: Preparación de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 96 y 97)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (1,00 eq, *p* sal de ácido toluenosulfónico) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,30 eq) en la Etapa 4, cloroformiato de isobutilo (2,00 eq) para la Etapa 5A, MsCl para la Etapa 6A, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (1,50 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1]heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los

estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - i-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 96** (16,6 mg, 24,2 µmol, 46 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,2 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 97** (12,1 mg, 17,4 µmol, 33 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*.

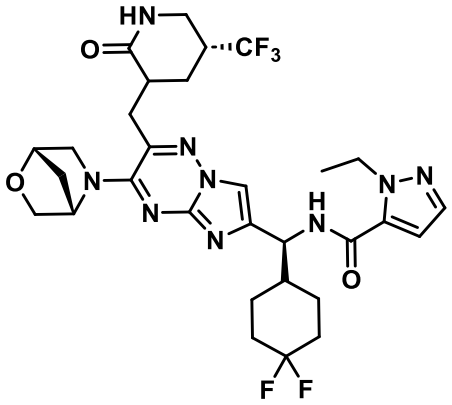
Ejemplo 49: Preparación de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 129 y 131)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-

1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (1,00 eq, *p* sal de ácido toluenosulfónico) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,30 eq) en la Etapa 4, cloroformiato de isobutilo (2,00 eq) para la Etapa 5A, MsCl para la Etapa 6A, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (1,50 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - i-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 129** (28,4 mg, 40,0 µmol, 38 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 680,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 131** (24,4 mg, 35,1 µmol, 34 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 680,3 *m/z*.

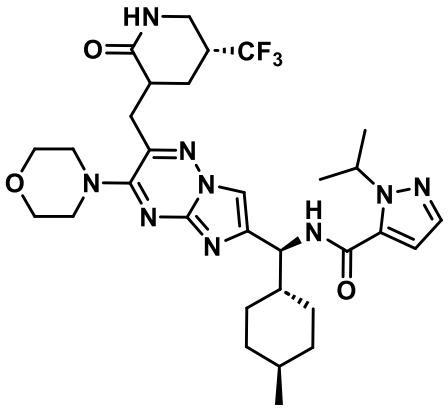
Ejemplo 50: Preparación de N-((1S)-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 98 y 99)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptano (1,10 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,00 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la

saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo [2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente mediante SFC preparatoria (condición básica, columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm * 30 mm, 10um); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 98** (26,47 mg, 38,4 µmol, 28 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 99** (25,83 mg, 37,9 µmol, 28 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 666,4 *m/z*.

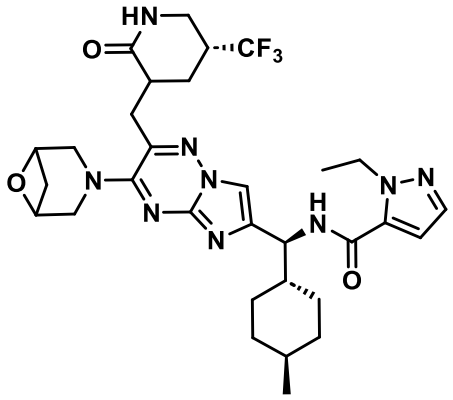
Ejemplo 51: Preparación de 1-isopropil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 100 y 101)



La síntesis de estereoisómeros individuales de 1-isopropil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,10 eq, base libre) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-((1R,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,00 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo en la Etapa 7, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de 1-isopropil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL

CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 100** (46,2 mg, 71,5 µmol, 46 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 646,6 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 101** (29,4 mg, 45,6 µmol, 29 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 646,5 *m/z*.

Ejemplo 52: Preparación de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 102 y 103)

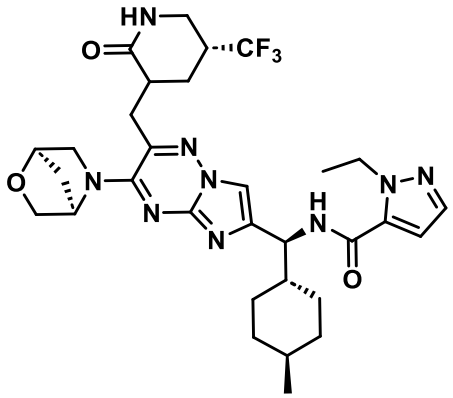


La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo

el **Esquema general A**, usando 6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (1,00 eq, *p*- sal de ácido toluenosulfónico) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-(1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato (1,10 eq) en la Etapa 4, cloroformiato de isobutilo (4,00 eq) para la Etapa 5A, MsCl (6,00 eq) en la Etapa 6A, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-carboxilato de metilo (2,00 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1]heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 -i-PrOH/acetonitrilo]; B %: 35 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 102** (28,0 mg, 56,2 µmol, 52 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 644,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 103** (14,6 mg, 30,6 µmol, 28 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 644,4 *m/z*.

Ejemplo 53: Preparación de N-((1S)-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-

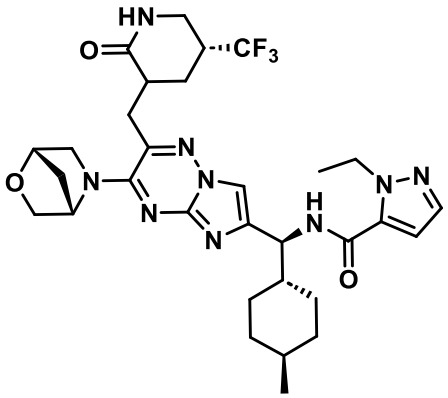
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 106 y 107)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo [2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó siguiendo el **Esquema general A**, usando (1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo [2,2,1] heptano (1,10 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-(1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,15 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ para la Etapa 5C, cloruro de tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, metil (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato (1,10 eq) en la etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-

azabiciclo [2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 106** (22,39 mg, 33,2 µmol, 22 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 644,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 107** (28,40 mg, 40,8 µmol, 27 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 644,4 *m/z*.

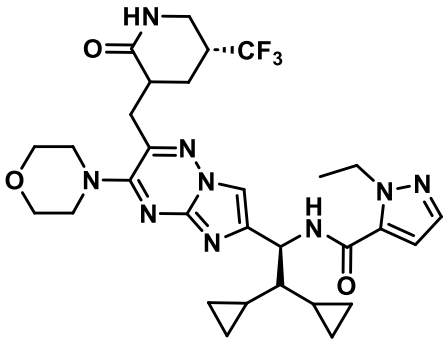
Ejemplo 54: Preparación de N-((1S)-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 108 y 109)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo [2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo [2,2,1] heptano (1,10 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-(1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,00 eq) en la Etapa 4, $naBH_4$/ $CaCl_2$Para la Etapa 5C, cloruro de tionilo (5,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(terc-butilo)(1,10 eq) en la etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la etapa 8, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo [2,2,1]heptan-5-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-

etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: REGIS (S,S) WHELK - O1 (250 mm * 25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2- acetonitrilo/MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 108** (34,6 mg, 52,2 µmol, 42 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 644,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 109** (19,63 mg, 28,88 µmol, 23 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 644,3 *m/z*.

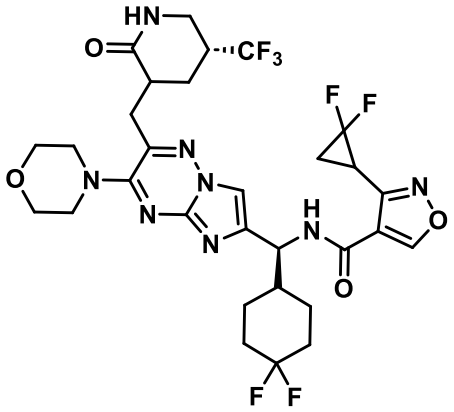
Ejemplo 55: Preparación de N-((1S)-2,2-diciclopropil-1-(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 111 y 112)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-2,2-diciclopropil-1-(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se realizó siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,00 eq, base libre) en la Etapa 1, (S)-(4-bromo-1,1-diciclopropil-3-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ para la Etapa 5C, cloruro de tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(terc-butilo) (1,05 eq) en la etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la Etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-2,2-diciclopropil-1-(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 65 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 111** (27,4 mg, 41,7 µmol, 29 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 630,3 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 112** (26,0 mg, 40,4 µmol, 28 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 630,4 *m/z*.

Ejemplo 56: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-carboxamida (Compuestos 113, 114, 115 y 116)

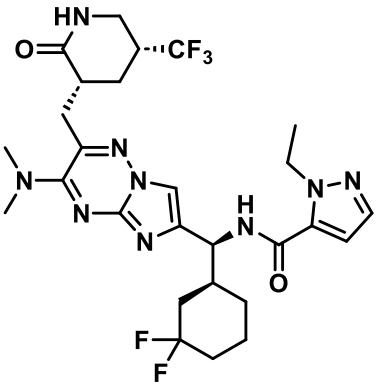


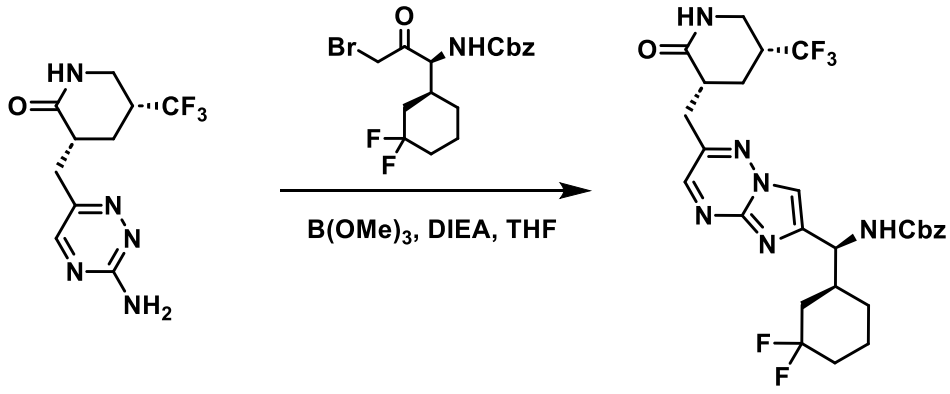
La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando morfolina (1,10 eq) en la Etapa 1, (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,20 eq) en la Etapa 4, $NaBH_4/CaCl_2$ en la Etapa 5C, cloruro de tionilo en la Etapa 6B, (5*R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-carboxílico

en la Etapa 11. La mezcla de 4 estereoisómeros se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 55 %, modo de elución isocrática) para dar dos picos, cada uno con dos estereoisómeros únicos. El Pico 1 se purificó adicionalmente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,1 %NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática) para dar dos estereoisómeros individuales. El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 113** (58,47 mg, 78,2 µmol, 22 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 703,2 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 114** (44,85 mg, 62,6 µmol, 18 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 703,3 *m/z*. El pico 2 de la separación de SFC inicial se purificó adicionalmente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución de esta separación, **Compuesto 115** (32,93 mg, 46,4 µmol, 13 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 703,2 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución de esta separación,

Compuesto 116 (35,66 mg, 49,6 µmol, 14 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 703,2 *m/z*.

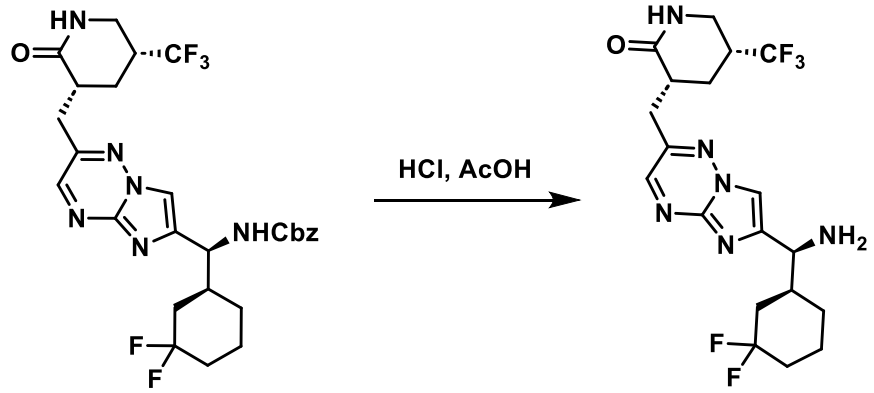
Ejemplo 57: Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 117)





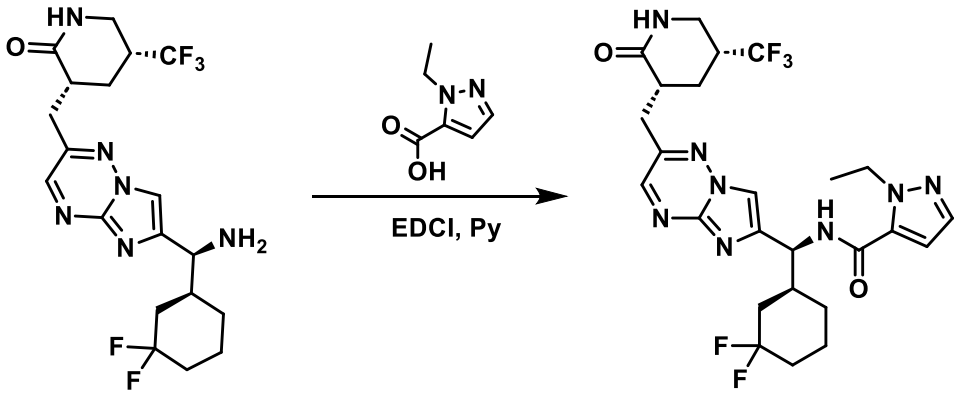
A una solución de (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (400 mg, 1,45 mmol, 1,00 eq) y ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo

(646 mg, 1,60 mmol, 1,10 eq) en THF (6,00 ml) se le añadió B $(OMe)_3$ (453 mg, 4,36 mmol, 492 µL, 3,00 eq) y DIEA (939 mg, 7,27 mmol, 1,27 ml, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (15,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo:éter de petróleo = 1:0) para proporcionar ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (0,580 g, 999 µmol, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 581,4 *m/z*.



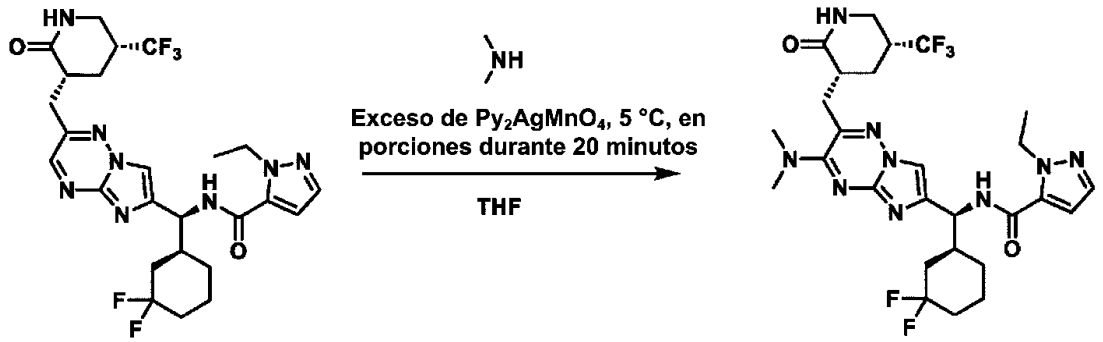
Se sometió ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato

de bencilo (0,580 g, 999 µmol, 1,00 eq) a las condiciones en el **Procedimiento general 5** (0,2 M en 10:1 HCl /AcOH ac., 55 °C, 0,5 h) para proporcionar (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (290 mg, 649 µmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 447,2 *m/z*.



Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (0,290 g, 649 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (100 mg, 714 µmol, 1,10 eq) usando EDCI (373 mg, 1,95 mmol, 3,00 eq) en piridina (2,00 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el **Procedimiento general 6**. El producto, N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-

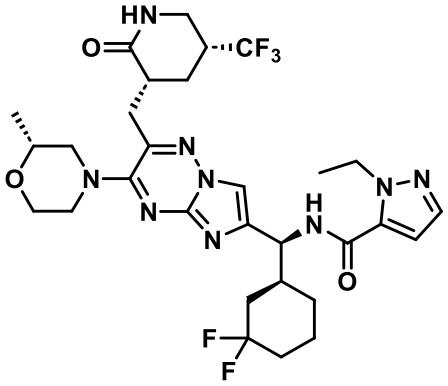
carboxamida (260 mg, 457 µmol, 70 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido blanco. LCMS [M+H]+ = 569,2 *m/z*.

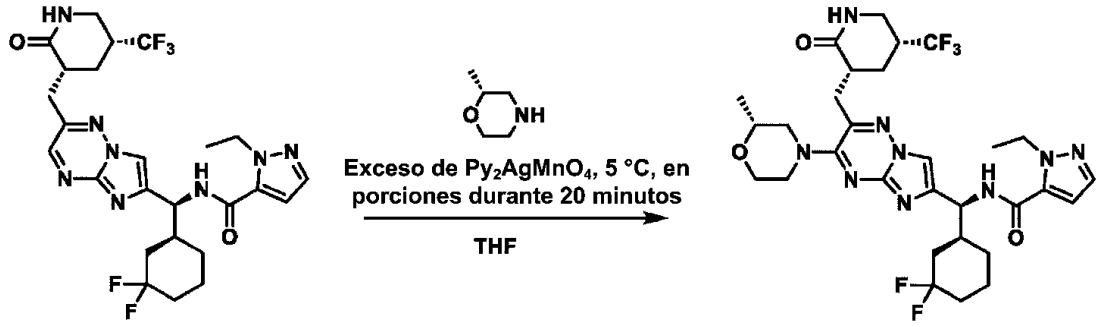


La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con dimetilamina (2 M en THF, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I) permanganato (5,00 eq) en THF (0,18 M) y purificación mediante TLC preparatoria (diclorometano/MeOH, 10:1) para proporcionar N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 117** (69 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 612,3 *m/z*.

Ejemplo 58: Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2 (((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 121)

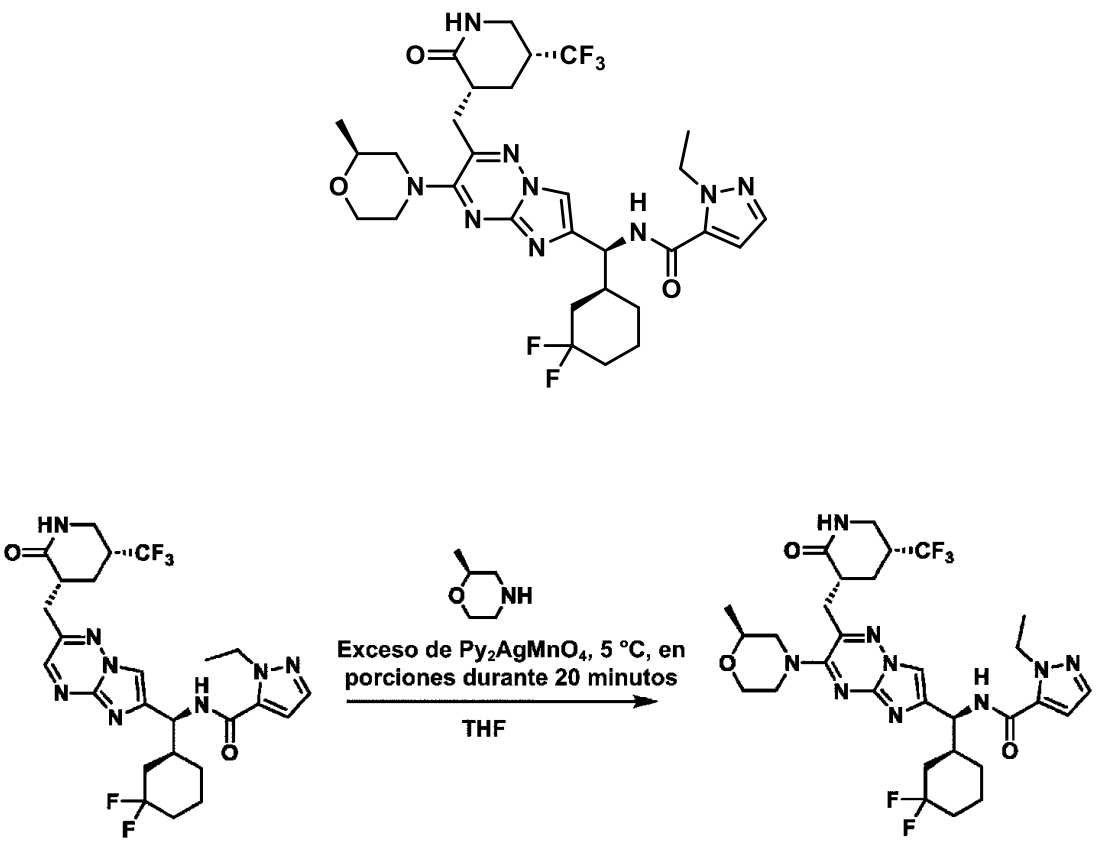




La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con (R)-2-metilmorfolina (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (5,00 eq) en THF (0,14 M) y purificación mediante TLC preparatoria (diclorometano/MeOH, 10:1) para proporcionar N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2 (((3R,

5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 121** (91 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 668,3 *m/z*.

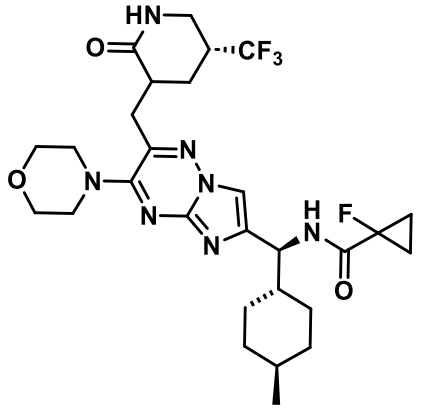
Ejemplo 59: Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 123)



La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con (S)-2-metilmorfolina (20,0) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (5,00 eq) en THF (0,14 M) y purificación por TLC preparatoria (diclorometano/MeOH, 10:1) para proporcionar N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida **Compuesto 123** (85 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 668,5 *m/z*.

Ejemplo 60: Preparación de 1-fluoro-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil) ciclopropano-1-carboxamida (Compuestos 118 y 120)

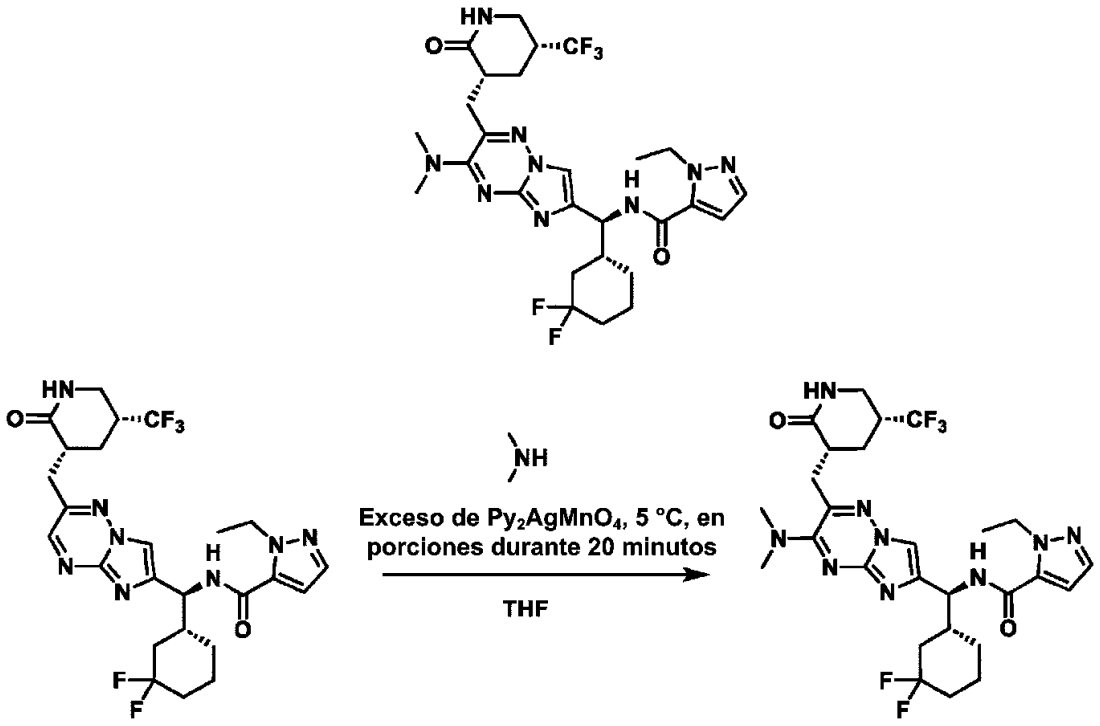


La síntesis de estereoisómeros individuales de 1-fluoro-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-

(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil) ciclopropano-1-carboxamida se realizó de la misma manera que la de 1-isopropil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, con los únicos cambios que son el uso de ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la Etapa 11 de esta síntesis y la purificación final. Los estereoisómeros individuales de 1-fluoro-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-morfolino-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil) ciclopropano-1-carboxamida se separaron por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 -(0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 118** (22,8 mg, 37,2 µmol, 44 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 596,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 120** (23,7 mg, 37,9 µmol, 45 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 596,4 *m/z*.

Ejemplo 61: Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

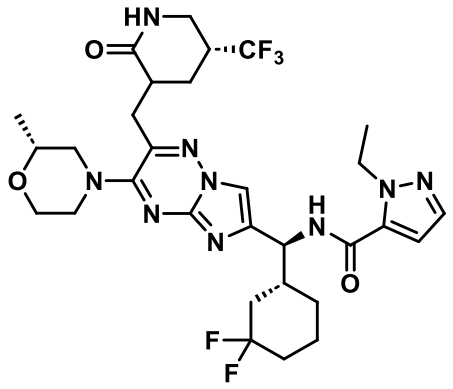
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 119)



La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con dimetilamina (2 M en THF, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina)plata(I) permanganato (1,50 eq) en THF (0,1 M) y purificando mediante TLC preparatoria (diclorometano/MeOH, 10:1) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-(dimetilamino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 119** (30 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 612,4 *m/z*.

Ejemplo 62: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 122 y 124)

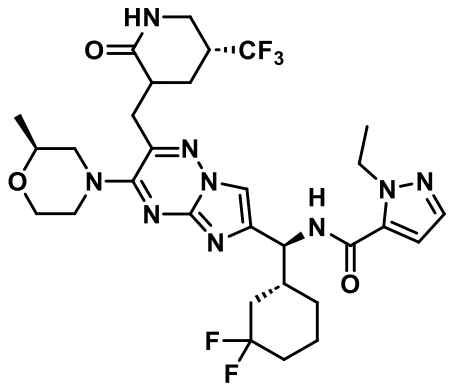


La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando (R)-2-metilmorfolina (1,05 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (0,80 eq) en la Etapa 4, cloroformiato de isobutilo para la Etapa 5A, cloruro de

tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(terc-butilo) (1,50 eq) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3•H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática) y el Pico **1** se purificó adicionalmente por SFC preparatoria (columna: (S,S) WHELK-O1 (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3•H_2O)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución se purificó además por SFC preparatoria (columna: (S,S) WHELK-O1 (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3•H_2O)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática) para producir el **Compuesto 122** (38,32 mg, 56,4 µmol, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución se purificó además por SFC preparatoria (columna: (S,S) WHELK-O1 (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase

móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3•H_2O)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática) para producir **Compuesto 124** (27,29 mg, 40,3 µmol, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 *m/z*.

Ejemplo 63: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 207 y 208)

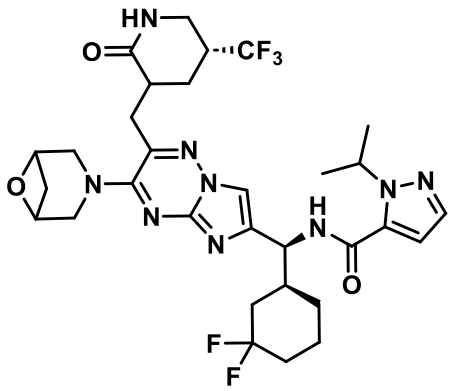


La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-(S)-2-metilmorfolino)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando (S)-2-metilmorfolina (1,05 eq, sal de HCl) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (0,80 eq) en la Etapa 4,

cloroformiato de isobutilo para la Etapa 5A, cloruro de tionilo (3,00 eq) en la Etapa 6B, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo 1-(terc-butilo) (1,50 eq) en la Etapa 7, HCl/dioxano antes de la saponificación en la Etapa 8, TMSI para la Etapa 10B, y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: REGIS (S, S) WHELK - O1 (250 mm * 25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 207** (15,0 mg, 22,4 µmol, 25 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 208** (5,00 mg, 7,49 µmol, 8 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 *m/z*.

Ejemplo 64: Preparación de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

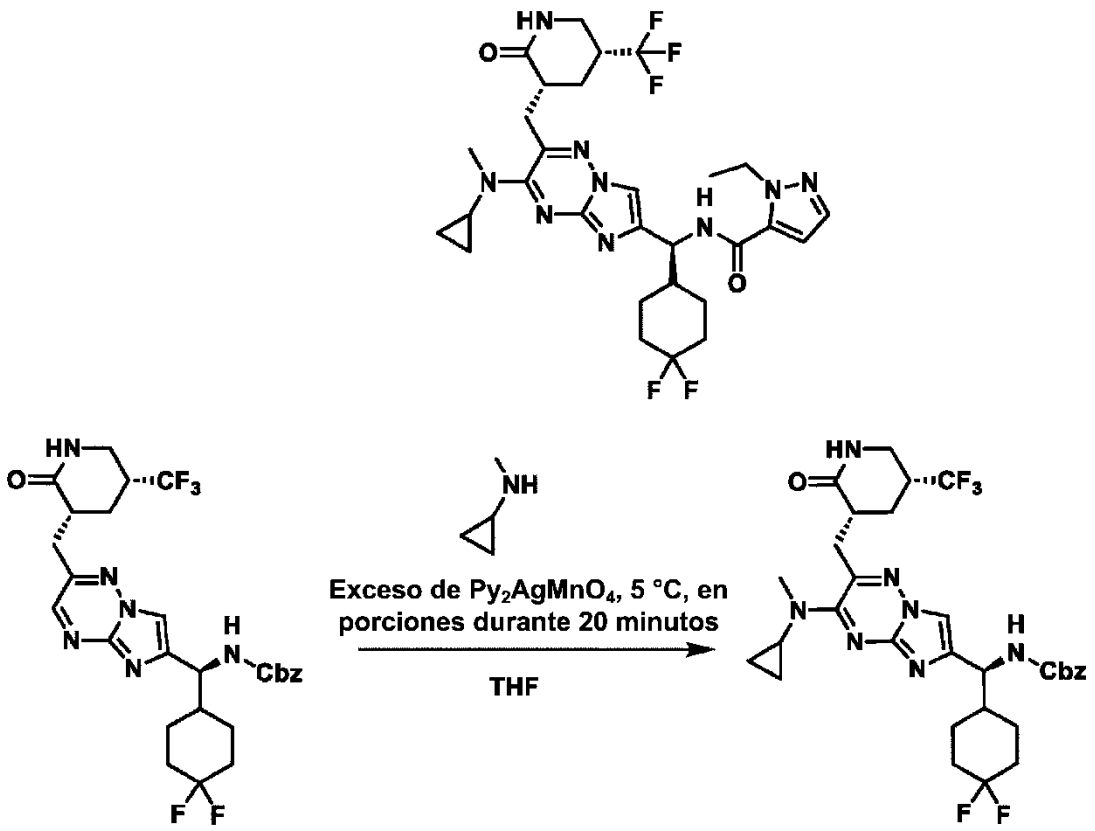
b][1,2,4]triazin-6-il)((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 128 y 130)



La síntesis de estereoisómeros individuales de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida se llevó a cabo siguiendo el **Esquema general A**, usando 6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (1,00 eq, *p* sal de ácido toluenosulfónico) en la Etapa 1, ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,10 eq) en la Etapa 4, cloroformato de isobutilo (4,00 eq) para la Etapa 5A, MsCl (4,00 eq) en la Etapa 6A, (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato de metilo (1,50 eq) en la Etapa 7, Pd/C (10,0 % de pureza) para la Etapa 10A, y ácido 1-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxílico en la etapa 11. La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(6-oxa-3-azabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((5R)-2-oxo-5-

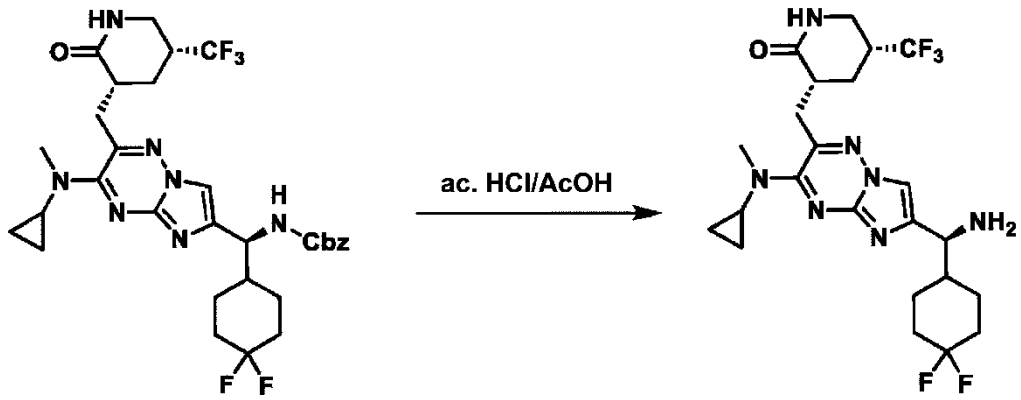
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida se purificó por TLC preparatoria (10:1 de diclorometano/MeOH) y los estereoisómeros individuales se separaron posteriormente por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - i-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, **Compuesto 128** (7,82 mg, 10,72 µmol, 8 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 680,4 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, **Compuesto 130** (7,07 mg, 9,46 µmol, 7,34 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 680,4 *m/z*.

Ejemplo 65: Preparación de N-((S)-(3-(ciclopropil(metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 143)



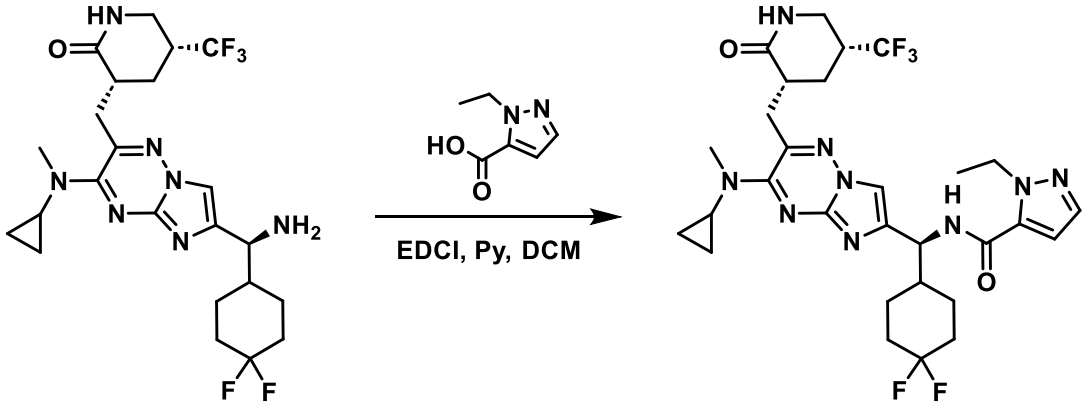
La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de (S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (1,00 eq) con N-metilciclopropanamina (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (1,50 eq) en THF (0,1 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 55 % de B durante 25 minutos) seguido de un tratamiento básico (basificación con NaOH 1 M, extracción con acetato de etilo 3 x, y Na_2SO_4 para el secado) para proporcionar ((S)-(3-

(ciclopropil(metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo como un sólido amarillo aceitoso (47 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 650,3 *m/z*.



A una solución de ((S)-(3-(ciclopropil(metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (22,4 mg, 32,7 µmol, 95 % de pureza) en AcOH (0,65 ml, 0,05 M) se le añadió HCl 12 M (0,27 ml, 100 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se goteó lentamente en una mezcla de 10 ml de $NaHCO_3$ sat. ac. y 3 ml de NaOH 1 M. Esta mezcla se extrajo después con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró a través de

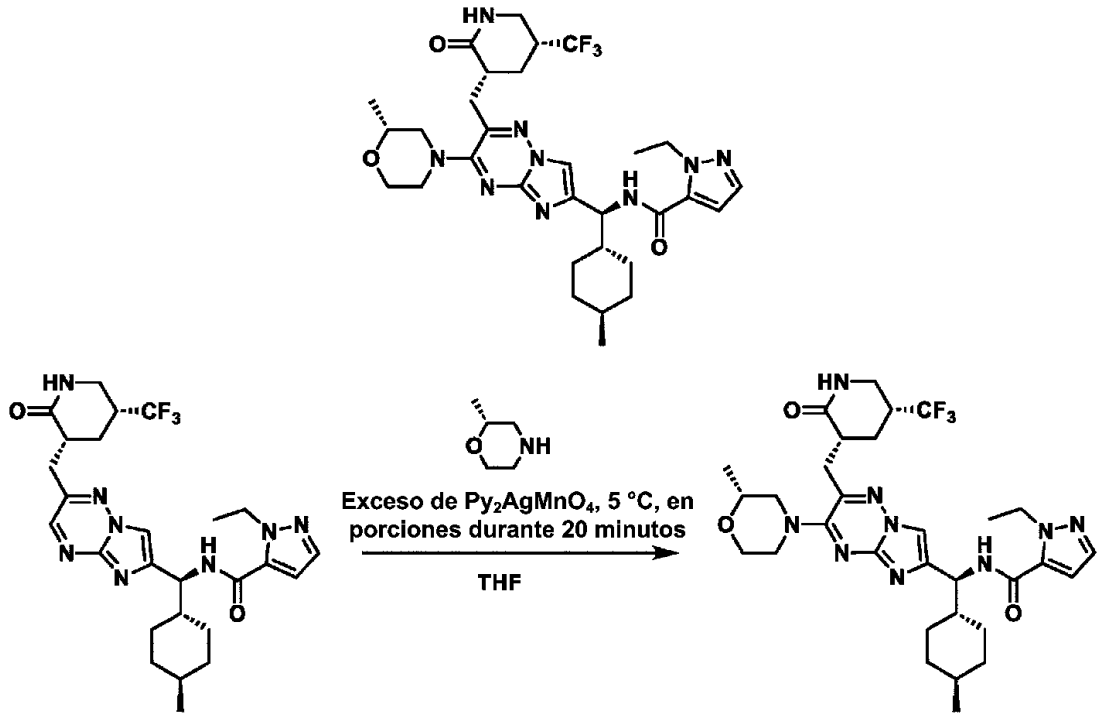
Na_2SO_4 y se concentró para dar (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)-3-(ciclopropil(metil)amino) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona como un aceite amarillo (5,6 mg, 28 % de rendimiento, 85 % puro). LCMS $[M+H]^+$ = 516,2 *m/z*.



Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(ciclopropil (metil) amino) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (5,6 mg, 9,2 µmol, 85 % puro) con ácido 1-etil-1*H*--pirazol-5-carboxílico (2,3 mg, 16,4 µmol, 1,8 eq) usando EDCI (2,4 mg, 12,5 µmol. 1,4 eq) en piridina (0,1 ml) y diclorometano (0,1 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones del Procedimiento General 6. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 25 minutos) seguido de un tratamiento básico (basificación con

NaOH 1 M, extracción con acetato de etilo 3 x, y Na_2SO_4 para el secado) para proporcionar N-((S)-(3-(ciclopropil(metil) amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 143** (2,8 mg, 4,2 µmol, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 638,3 *m/z*.

Ejemplo 66: Preparación de 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 157)

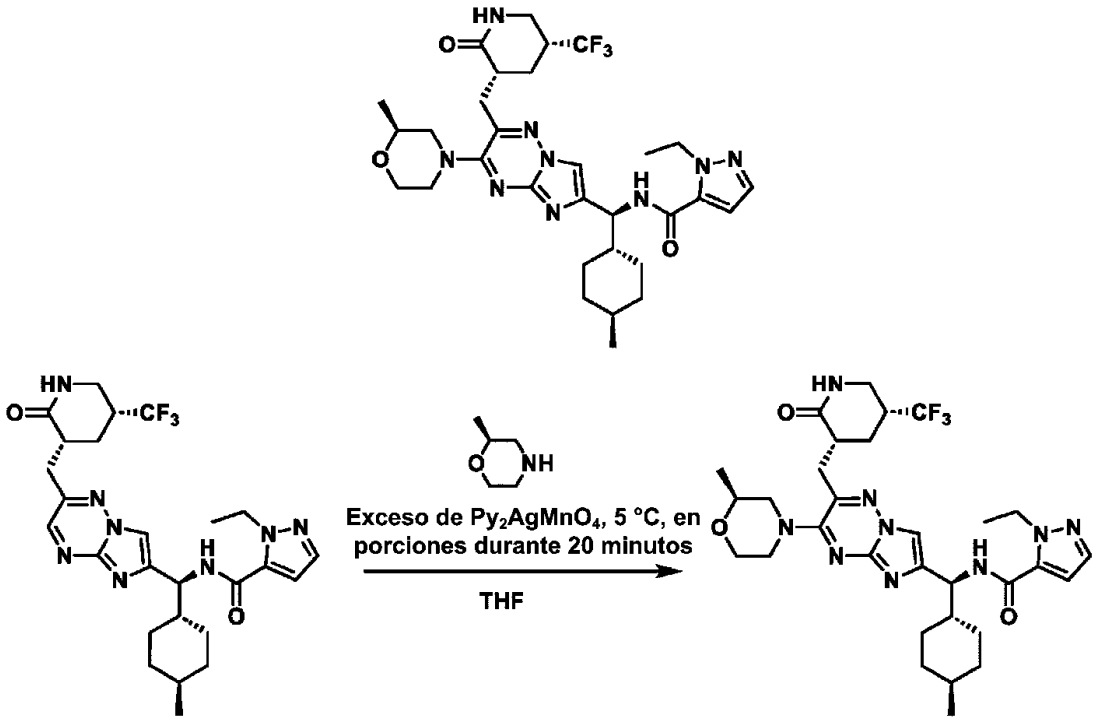


A una solución de 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 91,5 µmol, 1,00 eq) y (R)-2-metilmorfolina (185 mg, 1,83 mmol, 20,0 eq) en THF (1,00 ml) se le añadió en porciones bis(piridina) plata(I) permanganato (53,1 mg, 137 µmol, 1,50 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 10 minutos, después la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (80,0 ml) y H_2O (80,0 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20,0 ml * 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:MeOH = 10:1). El compuesto del título, 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 157** (22,03 mg, 32,7 µmol, 36 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 646,4 *m/z*.

Ejemplo 67: Preparación de 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

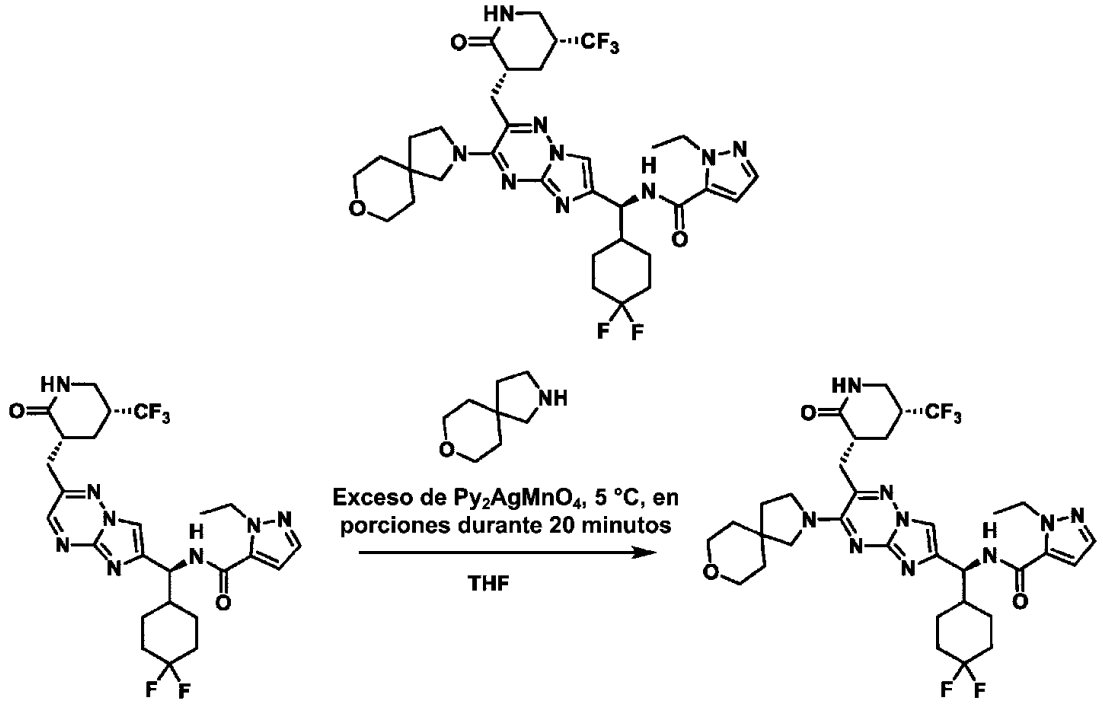
(Compuesto 158)



A una solución de 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 91,5 µmol, 1,00 eq) y (S)-2-metilmorfolina (185 mg, 1,83 mmol, 20,0 eq) en THF (1,00 ml) se le añadió en porciones bis (piridina) plata(I) permanganato (53,1 mg, 137 µmol, 1,50 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (80,0 ml) y H_2O (80,0 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20,0 ml * 3), se secó sobre Na_2SO_4, se

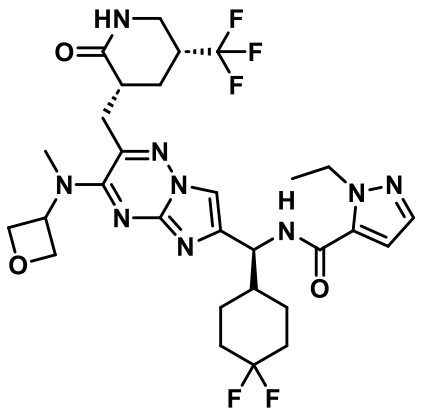
filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:MeOH = 10:1). El compuesto del título 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida **Compuesto 158** (35,95 mg, 53,28 µmol, 58 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 646,4 *m/z*.

Ejemplo 68: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 162)



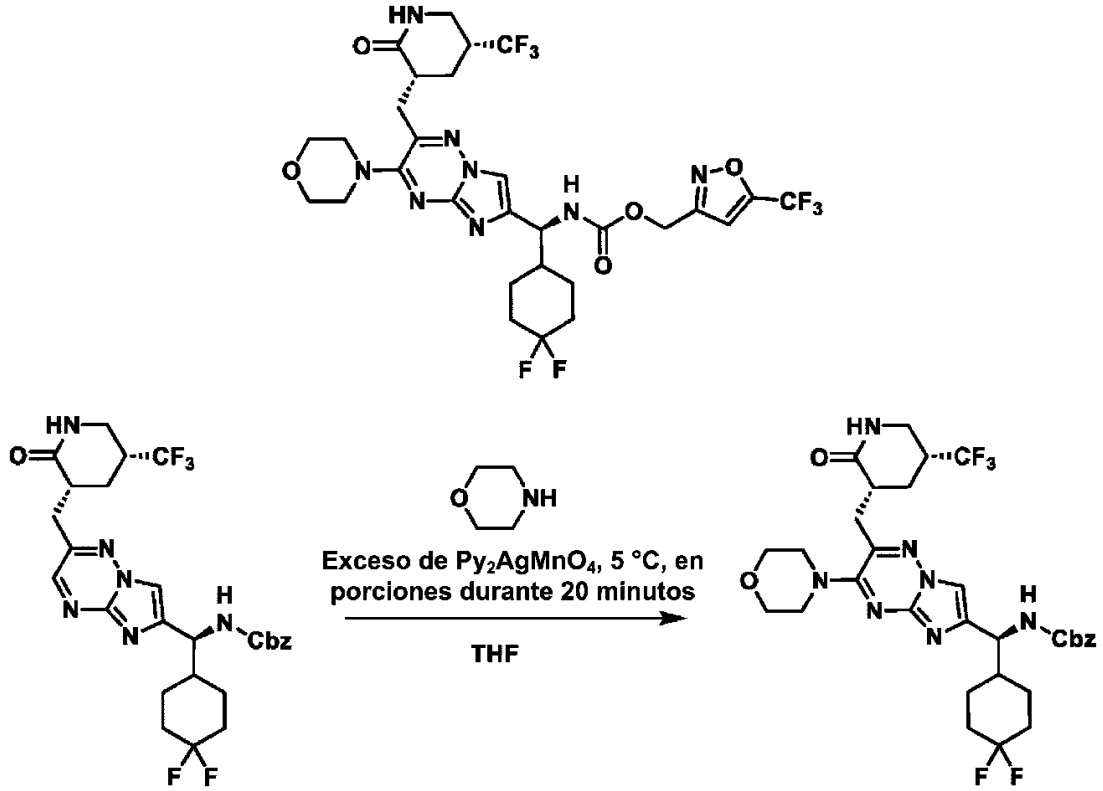
La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con 8-oxa-2-azaespiro [4,5] decano (19,5 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (7,70 eq) en THF (0,08 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 26 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(8-oxa-2-azaespiro [4.5] decan-2-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 162** (20 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 708,3 *m/z*.

Ejemplo 69: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(metil (oxetan-3-il) amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 180)



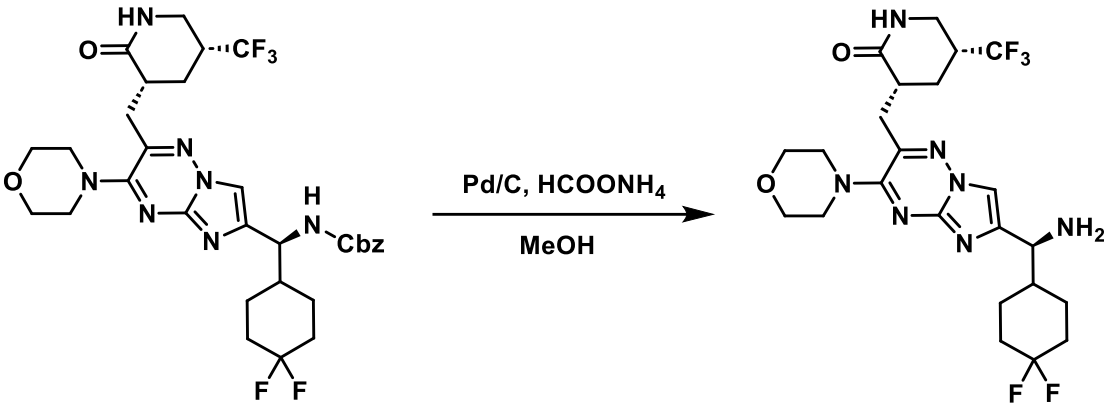
La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con N-metiloxetan-3-amina (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I) permanganato (5,2 eq) en THF (0,08 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 55 % de B durante 26 minutos) y liofilizando directamente para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(metil (oxetan-3-il) amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 180** (22 % de rendimiento, sal de trifluoroacetato). LCMS $[M+H]^+$ = 654,2 *m/z*.

Ejemplo 70: Preparación de (5-(trifluorometil) isoxazol-3-il)metil (S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato (Compuesto 181)



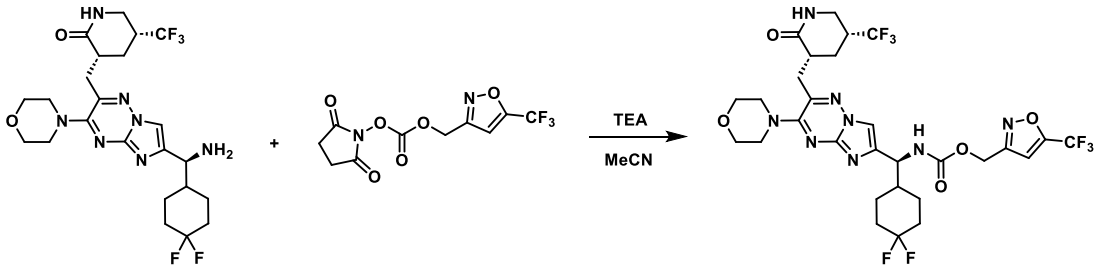
La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de (S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (1,00 eq) con morfolina (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (5,00 eq) en THF (0,05 M) y purificando por

cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano/MeOH 1:0 a 10:1) para proporcionar (S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (100 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 666,3 *m/z*.



A una solución de ((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-morfolino-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (35,4 mg, 52,6 µmol, 1,00 eq) en MeOH (1,05 ml) se le añadió Pd/C (10,0 % de pureza, 25,4 mg) y formiato de amonio (65,2 mg, 1,034 mmol, 19,7 eq). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 horas, después se volvió a cargar con Pd/C (10,0 % de pureza, 26,3 mg) y formiato de amonio (87,6 mg, 1,389 mmol, 26,4 eq) y se calentó nuevamente a 60 °C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Na_2SO_4 / Celite, y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC preparatoria

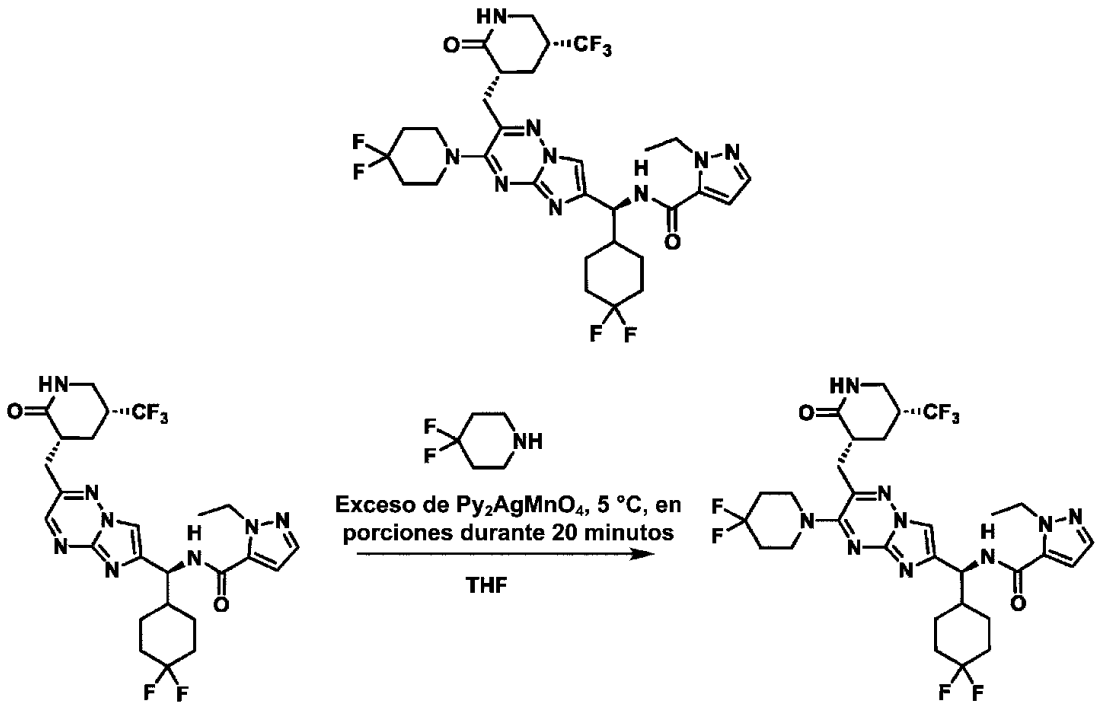
(columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 40 % de B durante 25 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron para eliminar el MeCN, se basificaron con NaOH 1 M y se extrajeron con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a través de Na_2SO_4, y se concentraron. El producto, (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (23,5 mg, 43,5 µmol, 83 % de rendimiento), se obtuvo como una película clara de color verde claro. LCMS $[M+H]^+$ = 532,2 *m/z*.



A una solución de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (23,5 mg, 43,5 µmol, 1,00 eq) y ((5-(trifluorometil) isoxazol-3-il) metil) carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (20,1, 65,2 µmol, 1,50 eq) en MeCN (2,00 ml) se le añadió TEA (18,2 uL, 130,4 µmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75

minutos, después se purificó directamente por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 25 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron para eliminar el MeCN, se basificaron con $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajeron con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron a través de Na_2SO_4, y se concentraron. Después de la liofilización, el compuesto del título, (5-(trifluorometil) isoxazol-3-il) metil ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-morfolino-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, **Compuesto 181** (21,0 mg, 29,0 µmol, 67 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 725,2 *m/z*.

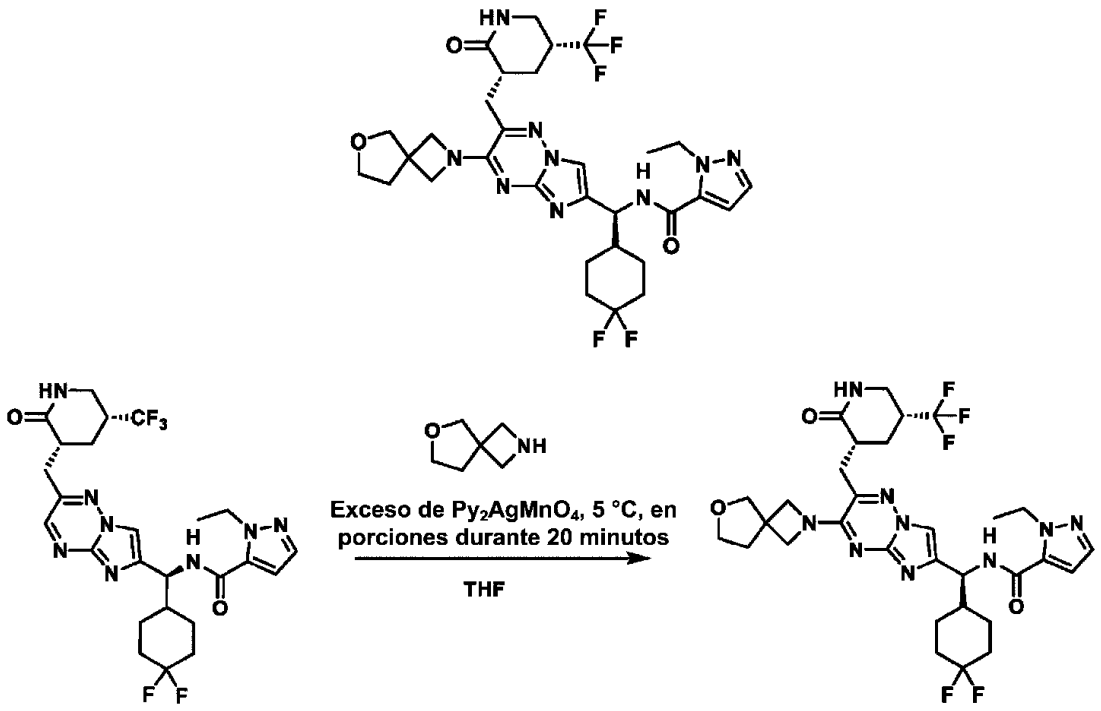
Ejemplo 71: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 192)



La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con 4,4-difluoropiperidina (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I)permanganato (2,46 eq) en THF (0,06 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 30 min), seguido del tratamiento básico usando $NaHCO_3$ sat. ac. y acetato de etilo, para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-

1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 192** (46 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 688,3 *m/z*.

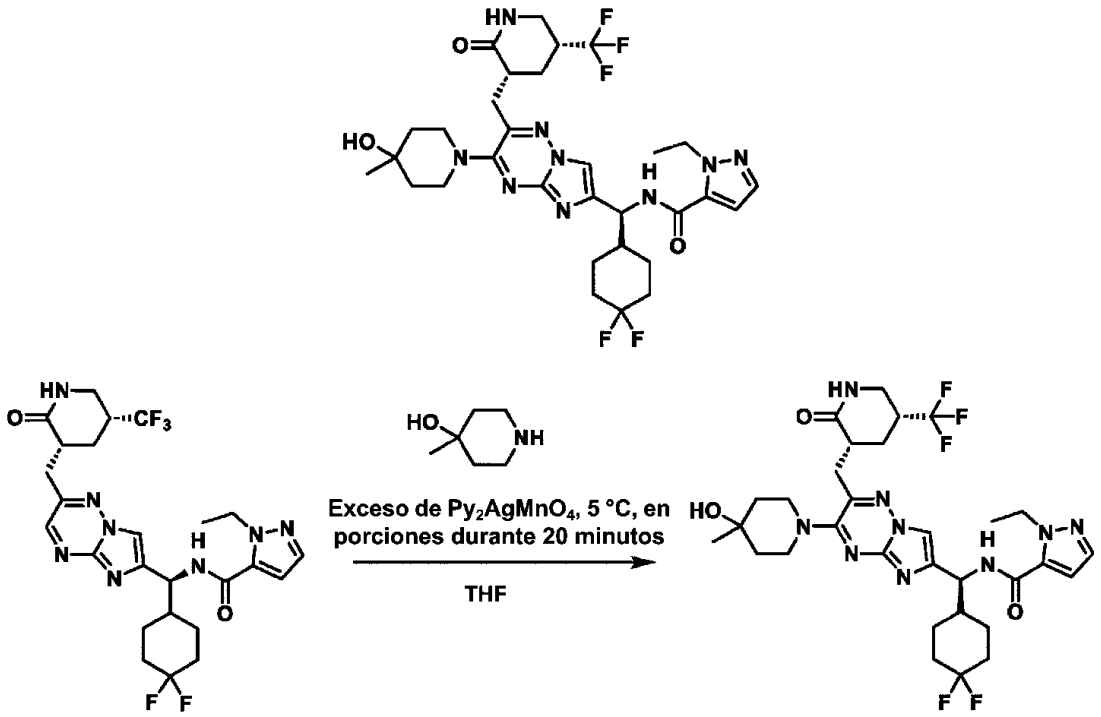
Ejemplo 72: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 193)



La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con 6-oxa-2-azaespiro [3.4] octano (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina)plata(I) permanganato (1,80 eq) en

THF (0,08 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 25 minutos), seguido del tratamiento básico usando $NaHCO_3$ sat. ac. y acetato de etilo, para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 193** (75 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 680,3 *m/z*.

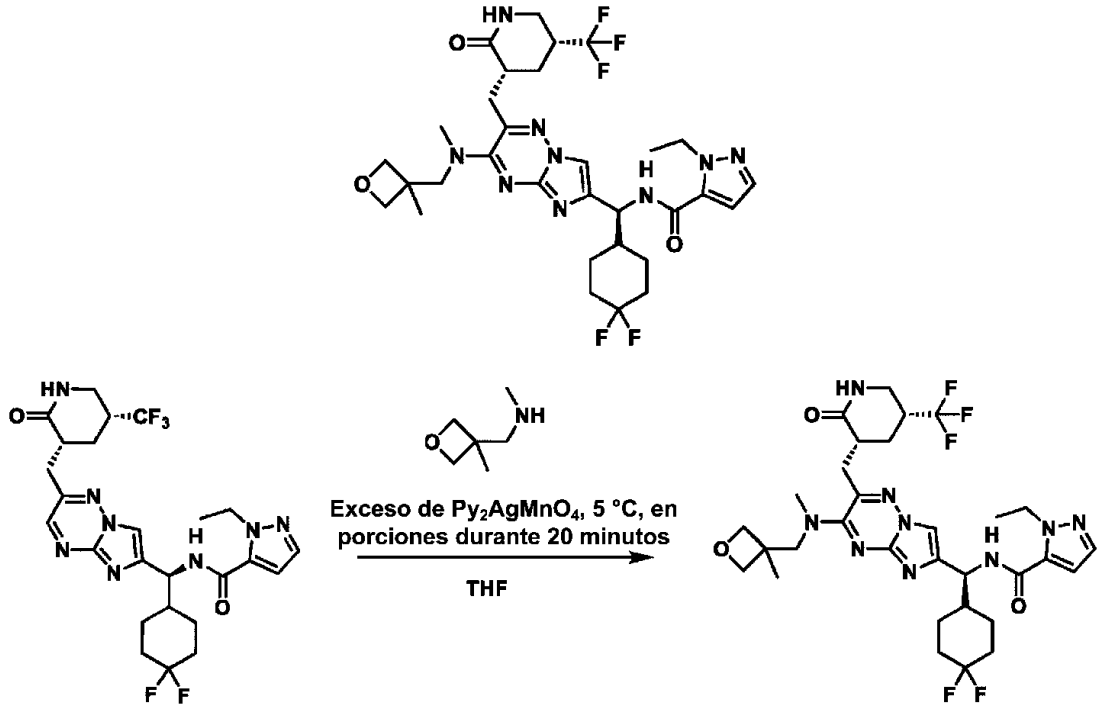
Ejemplo 73: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 194)



La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con 4-metilpiperidin-4-ol (9,7 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I)permanganato (1,63 eq) en THF (0,06 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 30 min), seguido del tratamiento básico usando $NaHCO_3$ sat. ac. y acetato de etilo, para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida **Compuesto 194** (68 % de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ = 682,3 *m/z*.

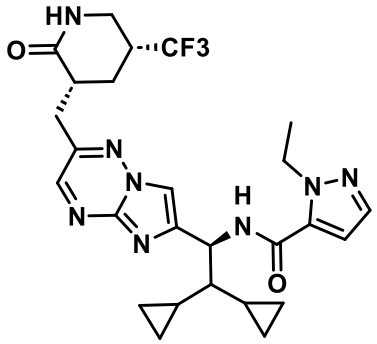
Ejemplo 74: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(metil(3-metiloxetan-3-il)metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 195)

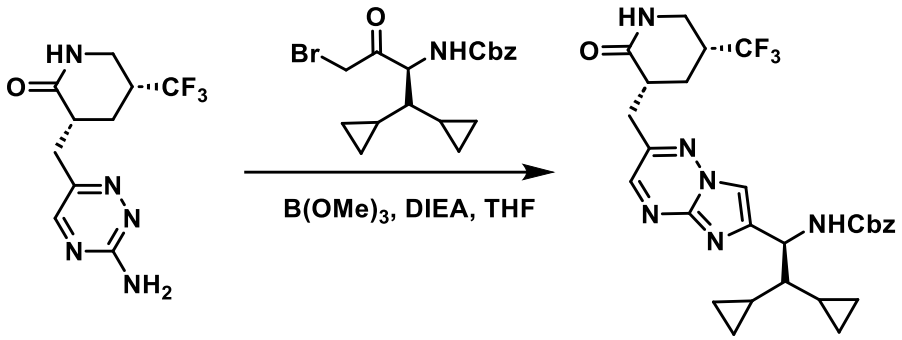


La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,00 eq) con N-metil-1-(3-metiloxetan-3-il)

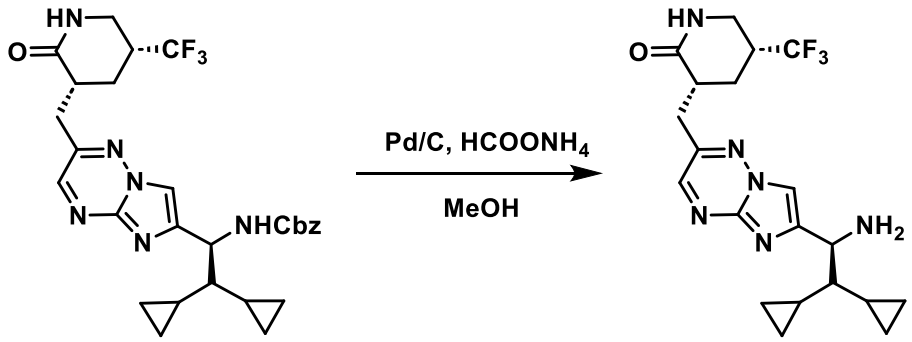
metanamina (20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8,** usando bis(piridina)plata(I) permanganato (4,9 eq) en THF (0,065 M) y purificando mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 * 21,2 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 47 % de B durante 40 minutos y liofializando directamente para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(metil(3-metiloxetan-3-il)metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 195** (11 % de rendimiento, ~80 % de pureza, sal de trifluoroacetato). LCMS $[M+H]^+$ = 682,3 *m/z*.

Ejemplo 75: Preparación de N-(S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 29)

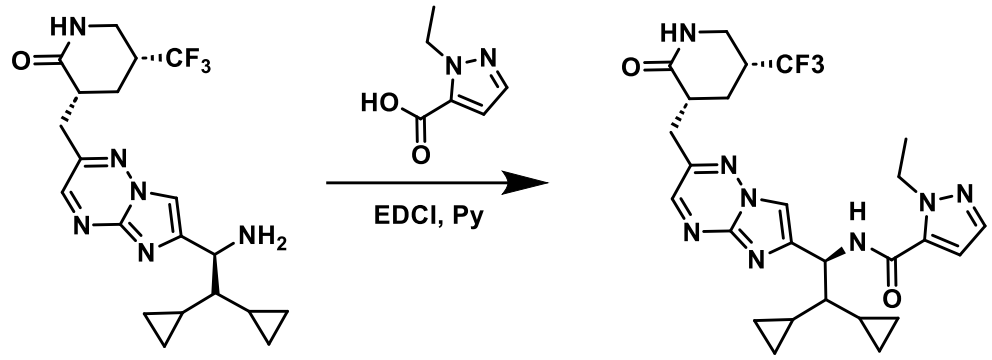




La síntesis de ((S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) etil)carbamato de bencilo se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 3** usando (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,00 eq) y (S)-(4-bromo-1,1-diciclopropil-3-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (1,10 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, Éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) para proporcionar ((S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) etil)carbamato de bencilo (67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 557,3 *m/z*.



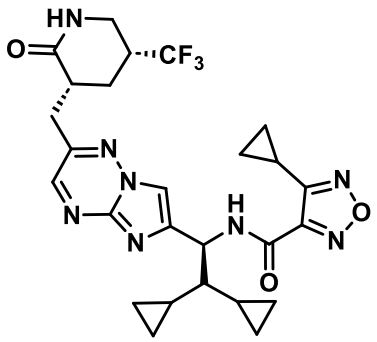
A una solución de ((S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) etil)carbamato de bencilo (120 mg, 215 µmol, 1,00 eq) en MeOH (1 ml) se le añadió formiato de amonio (40,7 mg, 646 µmol, 3,00 eq) y Pd/C (20,0 mg, 10 % de pureza) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. TLC (diclorometano/MeOH = 10:1) indicó que el material inicial se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con 100 ml de MeOH, después el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se le añadió $NaHCO_3$ sat. ac. para ajustar el pH a 9, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (30,0 ml * 2), secado sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (3R,5R)-3-((6-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (90,0 mg, 213 µmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco.

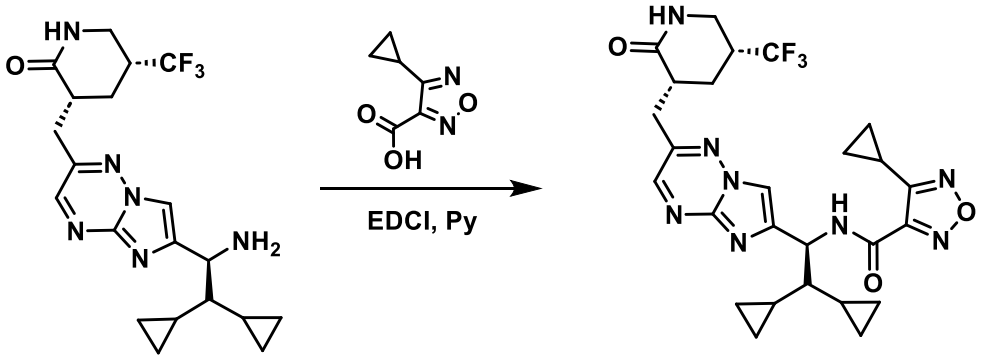


Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-1-amino-2,2-dicicloetil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (35,0 mg, 82,8 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (13,9 mg, 99,4 µmol, 1,20 eq) usando EDCI (47,6 mg, 248 µmol, 3,00 eq) en piridina (3,00 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones del Procedimiento General 6. El producto se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano/MeOH = 1 00:1 a 10:1) para proporcionar N-(S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 29** (30,3 mg, 54,9 µmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 545,3 *m/z*.

Ejemplo 76: Preparación de 4-ciclopropIL-N-((S)-(-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il]metil]imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 39)

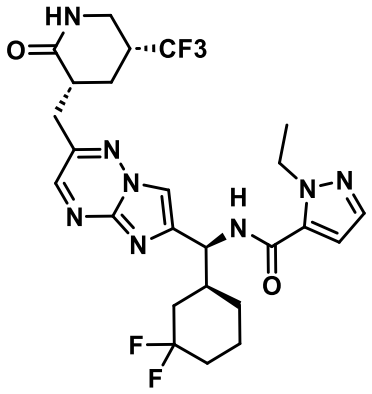


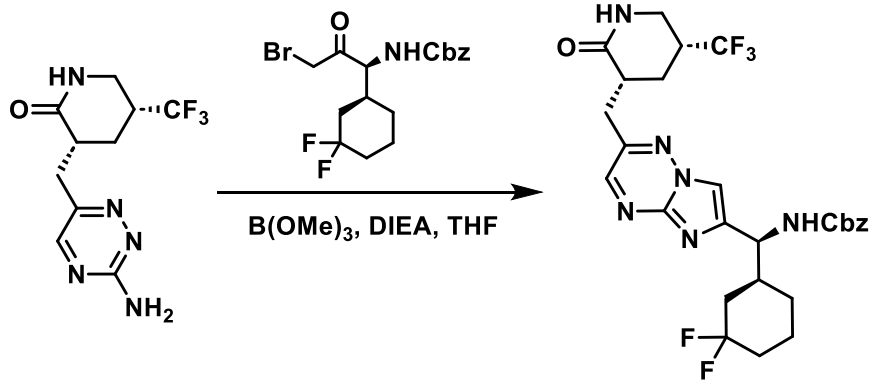


El acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 94,6 µmol, 1,00 eq) con ácido 4-ciclopropIL-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (17,5 mg, 113 µmol, 1,20 eq) usando EDCI (54,4 mg, 284 µmol, 3,00 eq) en piridina (1,00 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el Procedimiento General 6. El producto se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano/MeOH = 10:1) para proporcionar 4-ciclopropIL-N-(S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 39** (30,63 mg, 53,5 µmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 559,2 *m/z*.

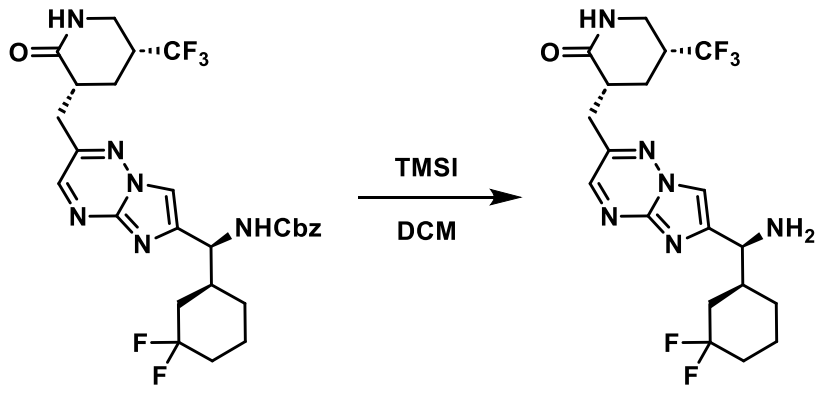
Ejemplo 77: Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 30)





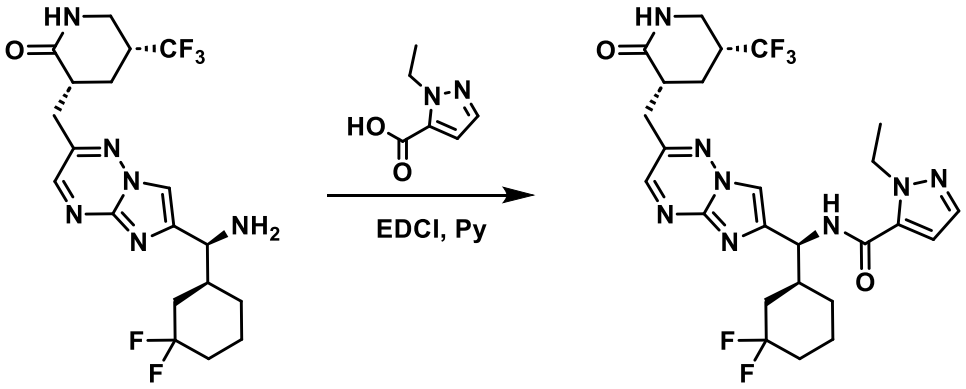
La síntesis de ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 3** usando (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,00 eq) y ((S)-3-bromo-1-((S)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,40 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, Éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1 a 1:0) para proporcionar ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 *m/z*.



La síntesis de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 4** usando ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

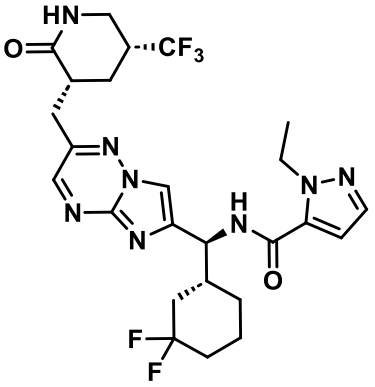
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (1,00 eq) y TMSI (3,00 eq) en diclorometano (0,16 M) para proporcionar (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 447,2 *m/z*.

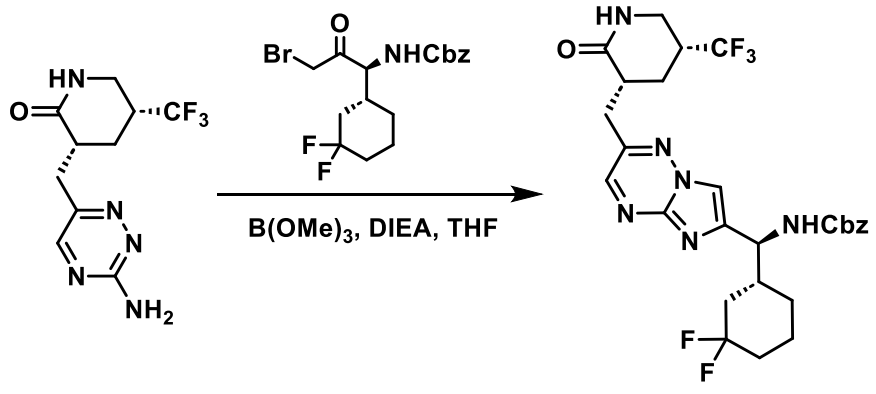


Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (45,0 mg, 101 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (17,0 mg, 121 µmol, 1,20 eq) usando EDCI (34,8 mg, 181 µmol, 1,80 eq) en piridina (1,00 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el Procedimiento General 6. El producto se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA, columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 35 % - 65 % de B durante 10 minutos) para

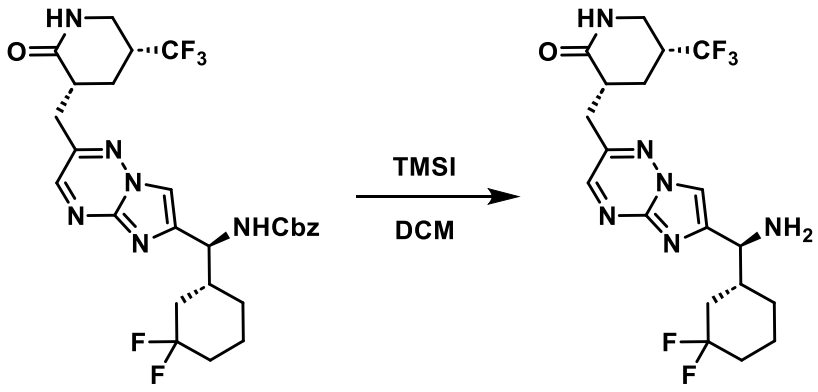
proporcionar N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 30** (13,1 mg, 22,8 µmol, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 569,3 *m/z*.

Ejemplo 78: Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 31)



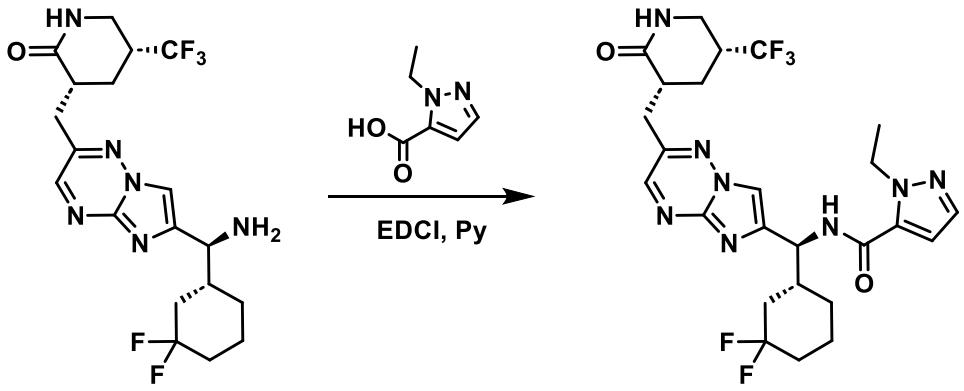


La síntesis de ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 3** usando (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,00 eq) y ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,40 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, Éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) para proporcionar ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (52 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 581,4 *m/z*.



La síntesis de (3R,5R)-3((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se llevó a

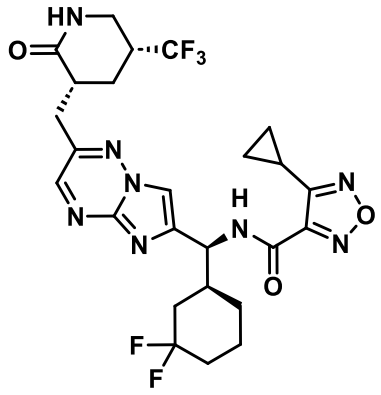
cabo siguiendo el **Procedimiento general 4** usando ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (1,00 eq) y TMSI (3,00 eq) en diclorometano (0,17 M) para proporcionar (3R,5R)-3((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 447,2 *m/z*.

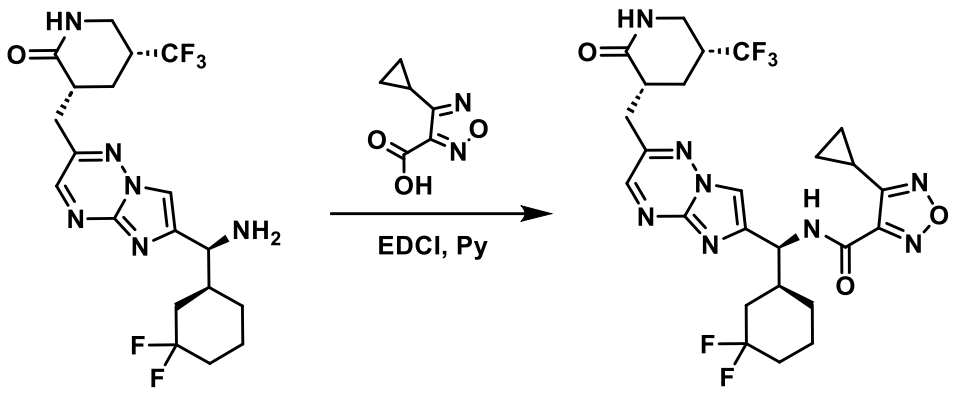


Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (60,0 mg, 134 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (22,6 mg, 161 µmol, 1,20 eq) usando EDCI (46,4 mg, 242 µmol, 1,80 eq) en piridina (3,00 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones del Procedimiento General 6. El producto se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA, columna: Phenomenex luna C 18

150 * 25 mm * 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 36 % - 66 % de B durante 10 minutos) después SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - iPrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 31** (25,3 mg, 44,4 µmol, 33 % de rendimiento) como el único estereoisómero de primera elución, obtenido como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 569,3 *m/z*.

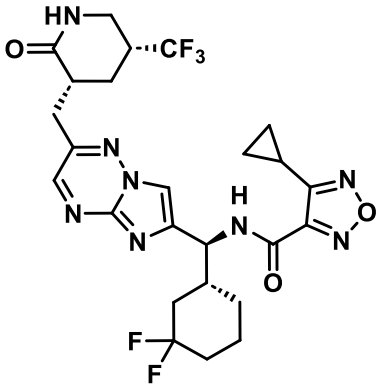
Ejemplo 79: Preparación de 4-ciclopropil-N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo) Metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 44)

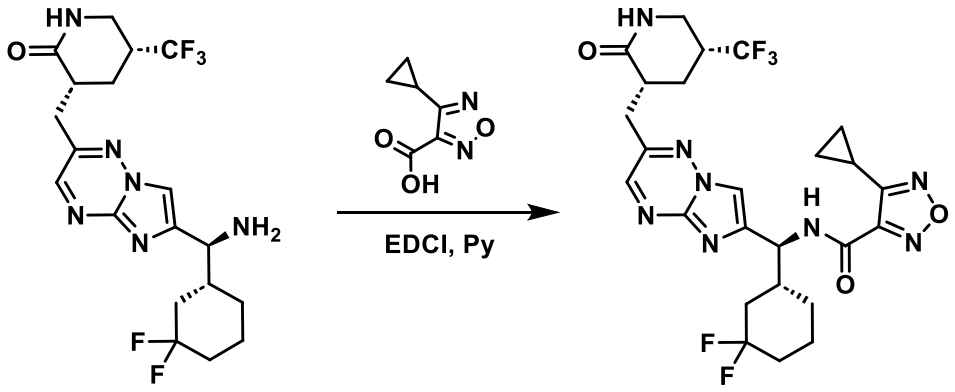




Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triacina -2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona con ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico usando EDCI en piridina se llevó a cabo siguiendo las condiciones del Procedimiento General 6. de la misma manera que la síntesis del **Compuesto 30** con purificación prep-TLC para proporcionar 4-ciclopropil-N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)- 2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3 -carboxamida, **Compuesto 44** (rendimiento 19 %), obtenido como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 583,3 *m/z*.

Ejemplo 80: Preparación de 4-ciclopropil-N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 45)

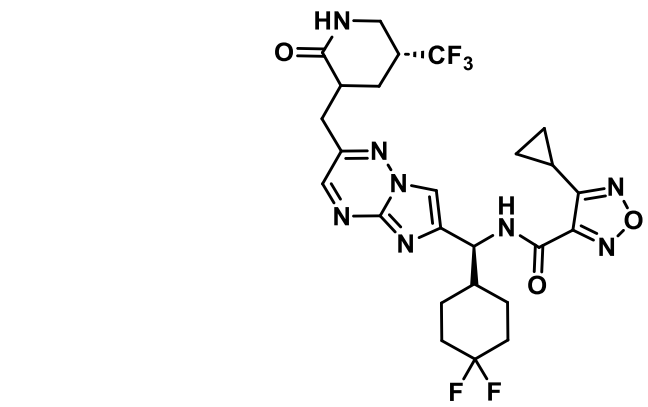


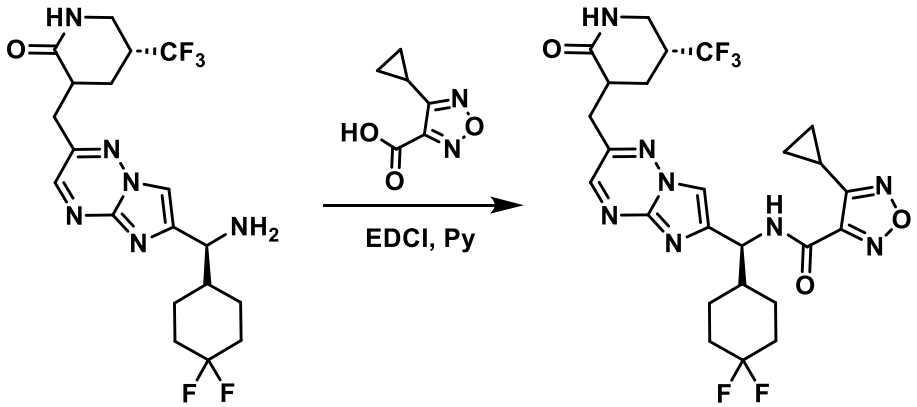


El acoplamiento de amida de (3R,5R)-3((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona con ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico usando EDCI en piridina se llevó a cabo siguiendo las condiciones del Procedimiento general 6, de la misma manera que la síntesis de 22094 con purificación TLC preparatoria (diclorometano:MeOH = 10:1, Rf = 0,5) y purificación SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática) para producir 4-ciclopropil-N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 45** (19 % de rendimiento), obtenido como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 583,4 *m/z*.

Ejemplo 81: Preparación de 4-ciclopropil-N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 33)

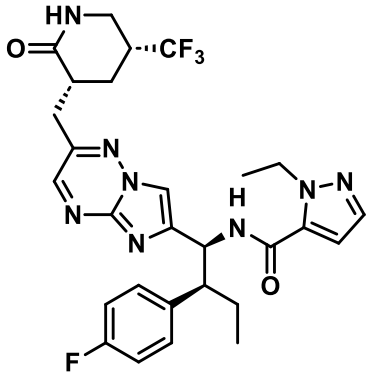


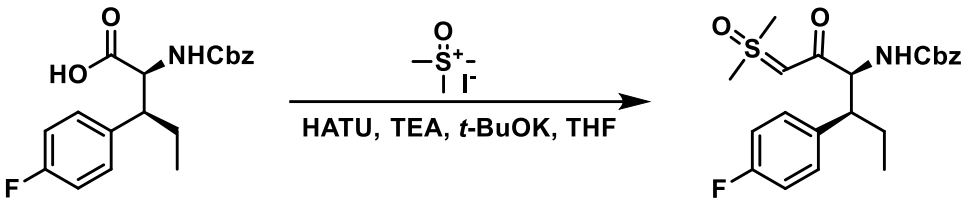


El acoplamiento de amida de (5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (200 mg, 448 µmol, 1,00 eq) con ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (75,9 mg, 492 µmol, 1,10 eq) usando EDCI (257 mg, 1,34 mmol, 3,00 eq) en piridina (2,00) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el Procedimiento General 6. El producto se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano/MeOH = 10: 1) para proporcionar la mezcla de estereoisómeros (70,0 mg, 117 µmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se purificó adicionalmente por SFC (condición: columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 % - 35 %, 4,2 min). El único estereoisómero de primera elución de 4-ciclopropil-N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 33** (20,65 mg, 33,32 µmol, 28 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 583,2 *m/z*.

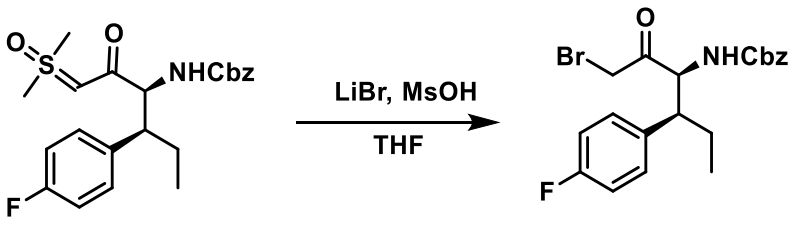
Ejemplo 82: Preparación de 1-etil-N-((1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)butil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 60)





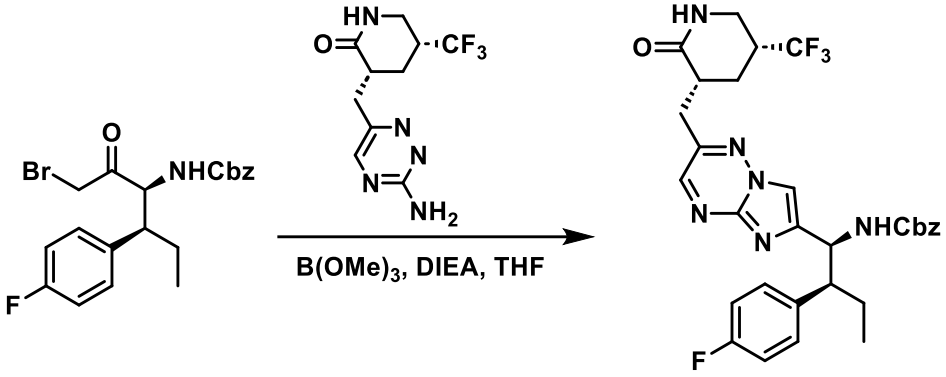
La preparación de la mezcla A: Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (9,56 g, 43,43 mmol, 3,00 eq) a una solución de t-BuOK (4,87 g, 43,4 mmol, 3,00 eq) en THF (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1,5 horas bajo N_2. Después de ese tiempo, la solución se enfrió a 0 °C para obtener la mezcla A. La preparación de la mezcla B: A un matraz se le añadió ácido (2S,3S)-2(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-fluorofenil) pentanoico (5,00 g, 14,5 mmol, 1,00 eq) y THF (150 ml), después se añadieron TEA (2,20 g, 21,7 mmol, 3,02 ml, 1,50 eq) y HATU (7,16 g, 18,8 mmol, 1,30 eq) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La suspensión se enfrió a 0 °C para obtener la mezcla B. Después, la Mezcla B se añadió a la mezcla A a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (300 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 6:7) para dar ((3S,4S)-1-(dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden)-4-(4-fluorofenil)-2-oxohexan-3-il)carbamato de bencilo (2,80 g, 6,67 mmol, 46 % de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ = 420,2 *m/z*.



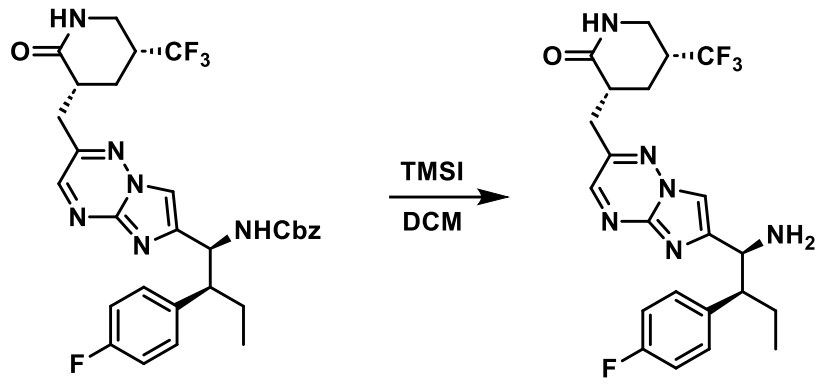
A una solución de ((3S,4S)-1-(dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden)-4-(4-fluorofenil)-2-oxohexan-3-il)carbamato de bencilo (300 mg, 715 µmol, 1,00 eq) en THF (2,00 ml) se le añadió MsOH (75,6 mg, 786 µmol, 56,2 µL, 1,10 eq) y LiBr (68,3 mg, 786 µmol, 19,8 µL, 1,10 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión

reducida para dar un residuo. El producto, ((3S,4S)-1-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-oxohexan-3-il)carbamato de bencilo (235 mg, 556 µmol, 78 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 422,1 *m/z*.

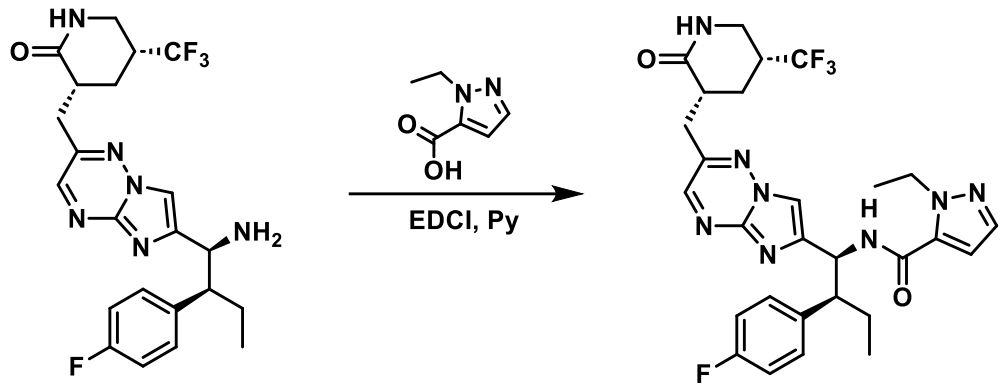


A una solución de ((3S,4S)-1-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-oxohexan-3-il)carbamato de bencilo (235 mg, 556 µmol, 1,00 eq) y (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (76,6 mg, 278 µmol, 0,500 eq) en THF (2,00 ml) se le añadió $B(OMe)_3$ (289 mg, 2,78 mmol, 314 µL, 5,00 eq) y DIEA (359 mg, 2,78 mmol, 484 µL, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (40,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml *3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometan:metanol = 10:1 para dar ((1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)butil)carbamato de bencilo (95,0 mg, 158 µmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

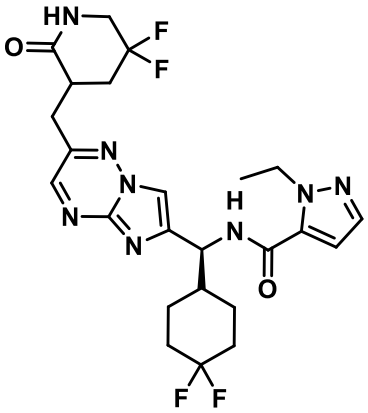


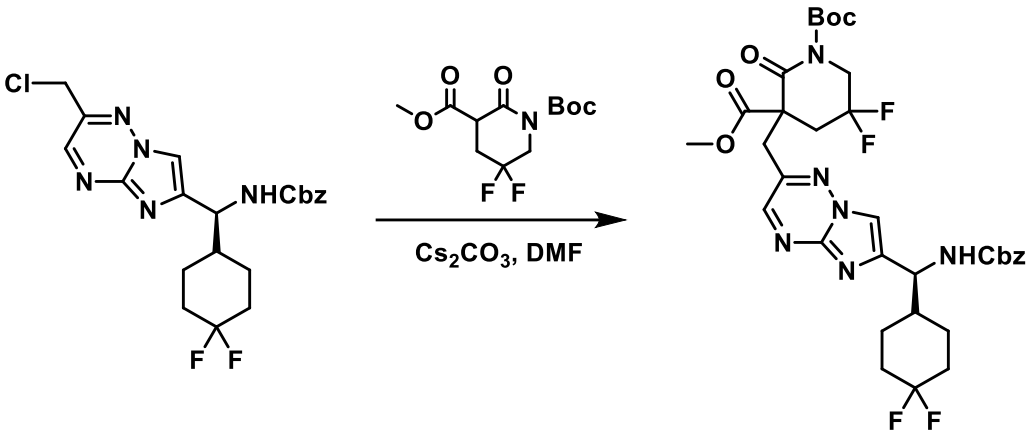
Se llevó a cabo la síntesis de (3R,5R)-3-((6-(1S,2S)-1-amino-2-(4-fluorofenil)butil) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona siguiendo el **Procedimiento general 4** usando ((1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) butil)carbamato de bencilo (1,00 eq) y TMSI (3,00 eq) en diclorometano (0,17 M) para proporcionar (3R,5R)-3-((6-(1S,2S)-1-amino-2-(4-fluorofenil)butil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 465,2 *m/z*.



Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-(1S,2S)-1-amino-2-(4-fluorofenil)butil) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (35,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (11,6 mg, 82,9 µmol, 1,10 eq) usando EDCI (28,9 mg, 151 µmol, 2,00 eq) en piridina (0,500 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones del Procedimiento General 6. El producto se purificó por TLC preparatoria (diclorometano:MeOH = 10:1) para proporcionar 1-etil-N-((1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)butil)-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 60** (8,70 mg, 13,9 µmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 587,4 *m/z*.

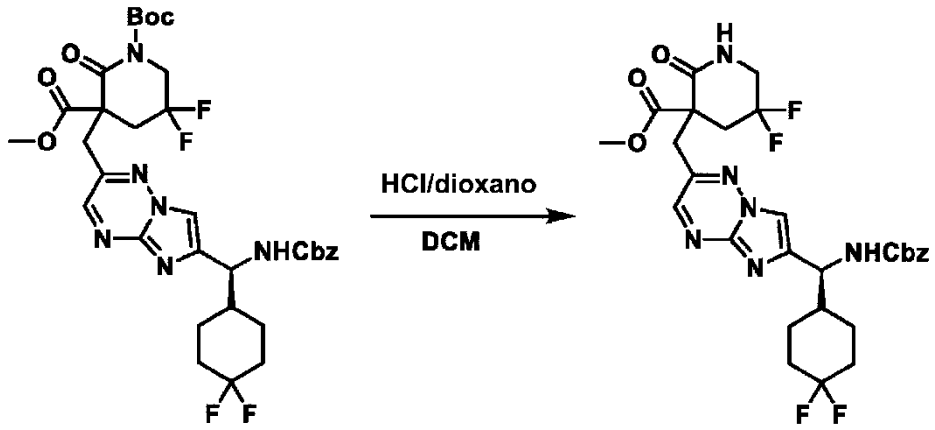
Ejemplo 83: Preparación de N-((1S)-(2-((5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 63)





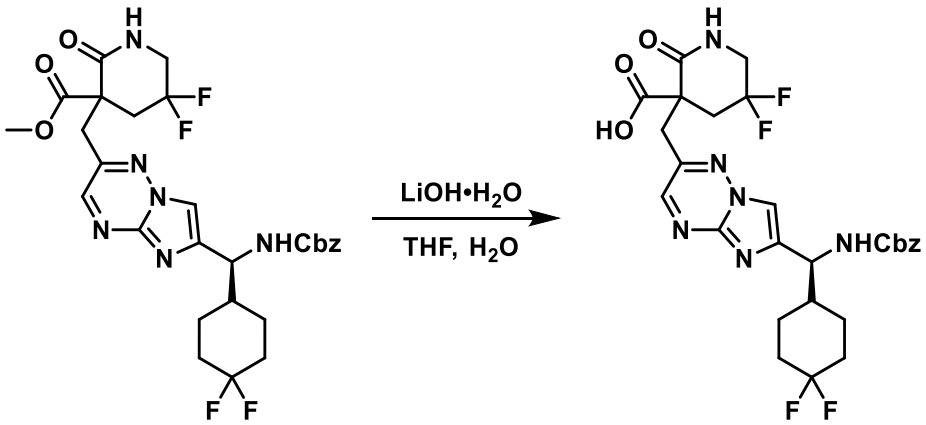
A una solución de (S)-((2-(clorometil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (847 mg, 2,89 mmol, 1,30 eq) en N, N-dimetilformamida (10,0 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2,17 g, 6,67 mmol, 3,00 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 5,5-difluoro-2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 3 metilo de 1-(terc-butilo) (1,00 g, 2,22 mmol, 1,00 eq) seguido de agitación a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40,0 ml) y se extrajo con diclorometano (40,0 ml * 3). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40,0 ml * 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para proporcionar 3-((6-((S)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5,5-difluoro-2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(terc-butilo) (1,00 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 707,3 *m/z*.



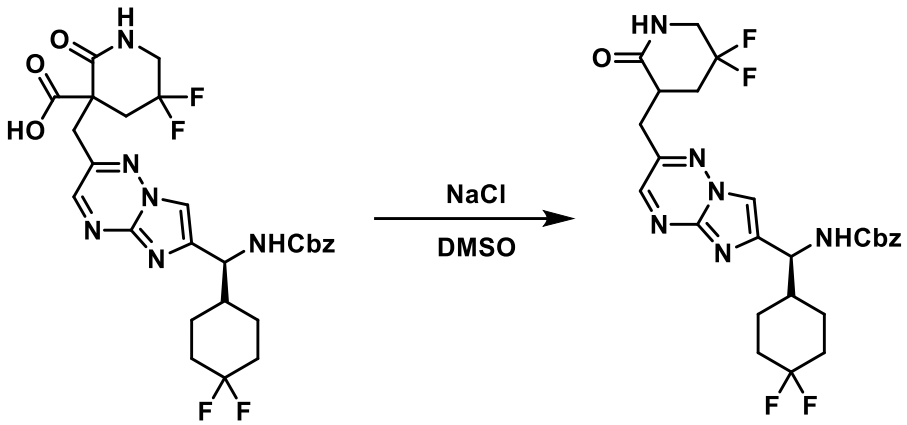
A una solución de 3-((6-((S)-((((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5,5-difluoro-2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(terc-butilo) (0,950 g, 1,34 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (3,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (4,00 M, 3,00 ml, 8,93 eq). La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-((6-((S)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-carboxilato de metilo (815 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 607,2 *m/z*.



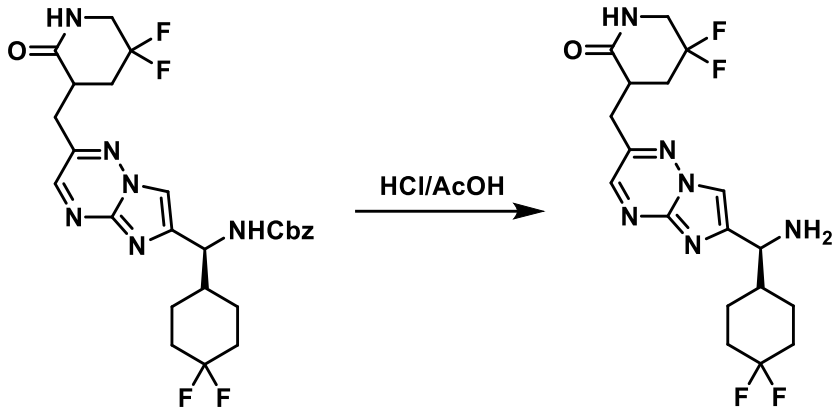
A una solución de 3-((6-((S)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5,5-difluoro-2-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo (815 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq) en THF (6,00 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (169 mg, 4,03 mmol, 3,00 eq) en H_2O (1,00 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (20,0 ml * 2). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml * 2). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-((6-((S)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-carboxílico crudo (780 mg, crudo) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 593,2 *m/z*.



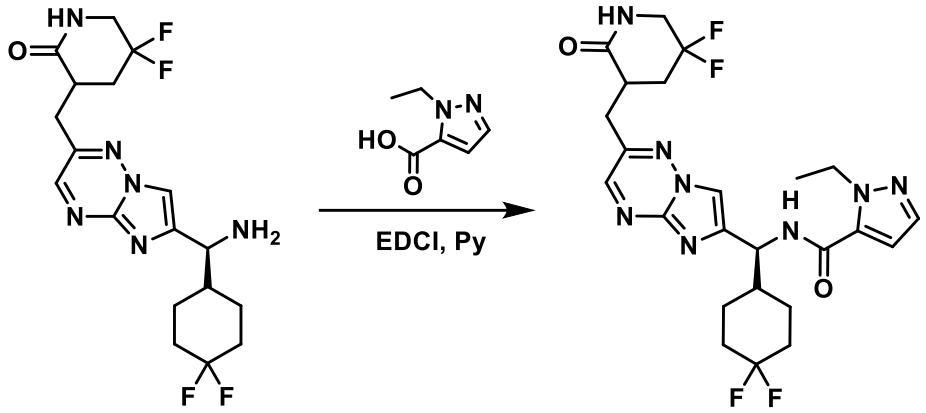
A una solución de ácido 3-((6-((S)-(((benciloxi)carbonil)amino)(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5,5-difluoro-2-oxopiperidina-3-carboxílico (700 mg, 1,18 mmol, 1,00 eq) en N, N-dimetilformamida (26,0 ml) se le añadió NaCl (345 mg, 5,91 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40,0 ml) y se extrajo con diclorometano (40,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40,0 ml * 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a

presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para dar (1S)-(2-((5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)carbamato de bencilo (550 mg, 1,002 mmol, 41 % de rendimiento en 4 etapas) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 549,3 *m/z*.



A una solución de ((1S)-(2-((5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)carbamato de bencilo (170 mg, 309 µmol, 1,00 eq) en AcOH (0,50 ml) se le añadió HCl (12,0 M, 5,67 ml, 219 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas. Después del tratamiento ácida/base (acetato de etilo), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona

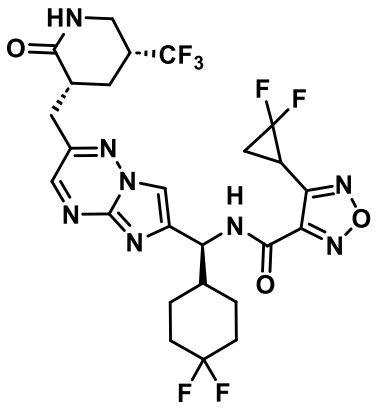
(0,09 g, crudo) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 415,3 *m/z*.

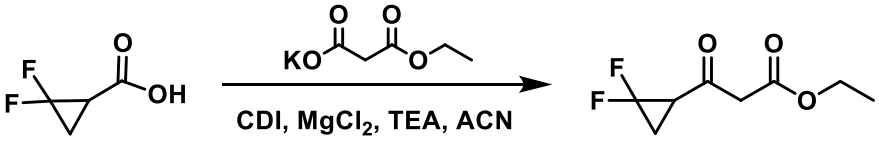


Acoplamiento de amida de 3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona (90,0 mg, 217 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (45,6 mg, 325 µmol, 1,50 eq) usando EDCI (124 mg, 651 µmol, 3,00 eq) en piridina (1,00 ml) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el Procedimiento General 6. El producto se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:MeOH = 10:1) después SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática) para proporcionar el único estereoisómero de segunda elución de N-((1S)-(2-((5,5-difluoro-2-oxopiperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida,

Compuesto 63 (29,7 mg, 53,1 µmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 537,3 *m/z*.

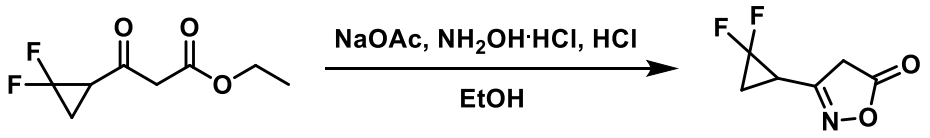
Ejemplo 84: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 76 y 77 24114 y 24115)





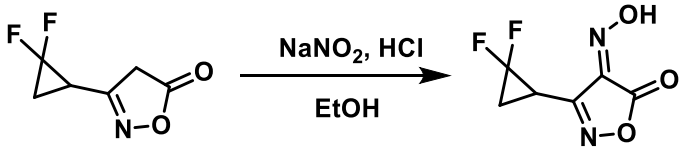
A una solución de ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (15,0 g, 123 mmol, 1,00 eq) en MeCN (90,0 ml) se le añadió CDI (21,9 g, 135 mmol, 1,10 eq), y la solución se agitó durante 1 hora a 20 °C. En un matraz separado, se añadió TEA (37,3 g, 368 mmol, 51,3 ml, 3,00 eq) a una mezcla de 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio (23,0 g, 135 mmol,

1,10 eq) y $MgCl_2$ (29,2 g, 307 mmol, 2,50 eq) en MeCN (400 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 20 °C. Después, la primera solución se añadió a la segunda mezcla y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró para eliminar el disolvente, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml * 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para eliminar el disolvente. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 10:1) para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxopropanoato de etilo (7,00 g, 36,4 mmol, 30 %. De rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,31 - 1,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d -124,5 (d, *J* = 149 Hz, 1F), -140,0 (d, *J* = 149 Hz, 1F).



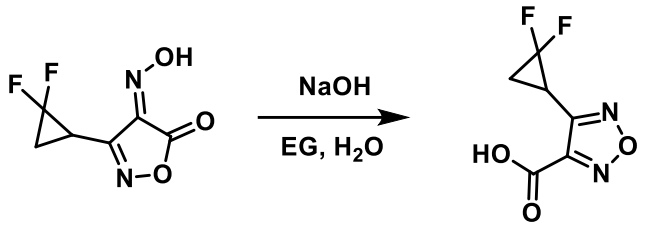
A una solución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxopropanoato de etilo (7,00 g, 36,4 mmol, 1,00 eq) en EtOH (50,0 ml) se le añadió $NH_2OH \cdot HCl$ (3,80 g, 54,6 mmol, 1,50

eq), NaOAc (4,48 g, 54,6 mmol, 1,50 eq) y HCl (6 M, 607 µL, 0,100 eq). La mezcla de reacción se agitó después a 80 °C durante 1 hora, se filtró y se concentró para eliminar el solvente, después se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml * 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para eliminar el disolvente. El material crudo se purificó por columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)isoxazol-5(4H)-ona (3,70 g, 22,9 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,48 - 3,31 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 162,1 *m/z*.



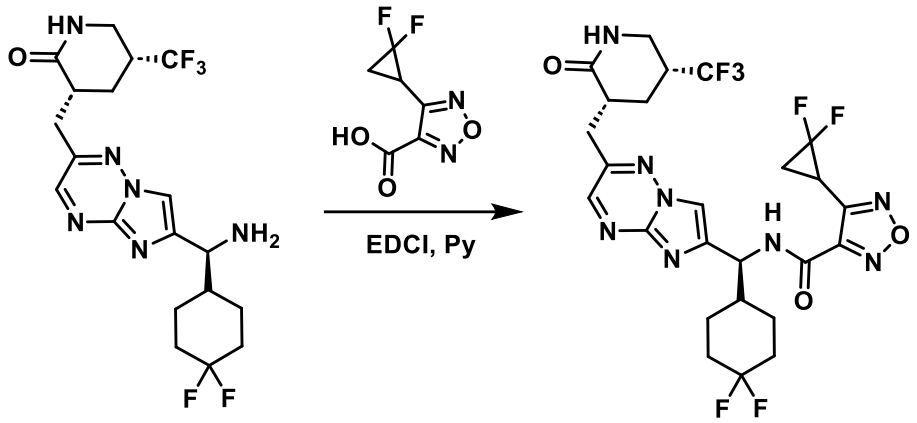
A una solución de 3-(2,2-difluorociclopropil)isoxazol-5(4H)-ona (1,00 g, 6,21 mmol, 1,00 eq) en EtOH (10,0 ml) se le añadió HCl (12 M, 620 µL, 1,20 eq) a 0 °C. A la solución resultante se le añadió una solución de $NaNO_2$ (642 mg, 9,31 mmol, 1,50 eq) en H_2O (1,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después se diluyó con agua (20,0 ml), se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml * 3), y las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(hidroxiimino)isoxazol-5(4*H*)-ona (1,00 g, 5,26 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,32 - 3,04 (m, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 2H).



A una solución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-4-(hidroxiimino)isoxazol-5(4*H*)-ona (1,00 g, 5,26 mmol, 1,00 eq) en etilenglicol (5,00 ml) y H_2O (1,00 ml) se le añadió NaOH (1,05 g, 26,3 mmol, 5,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas, después se calentó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20,0 ml) y después se lavó con MTBE (10,0 ml * 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 3 con HCl 1M, después se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para eliminar el solvente. El material crudo se purificó por columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para dar ácido 4-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,5-

oxadiazol-3-carboxílico racémico (130 mg, 683 µmol, 13 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 2,07 (m, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d -128,5 (d, *J* = 152 Hz, 1F), -141,5 (d, *J* = 152 Hz, 1F).



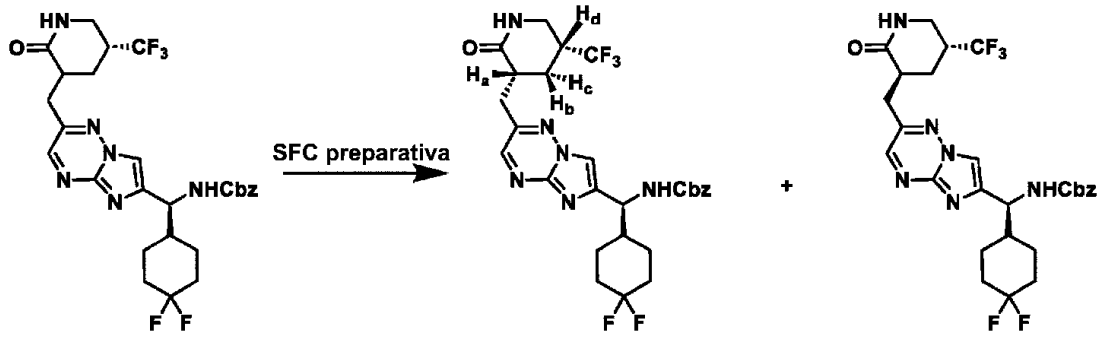
A una solución de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (60,0 mg, 134 µmol, 1,00 eq) y ácido 4-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (76,6 mg, 403 µmol, 3,00 eq) en piridina (2,00 ml) se le añadió EDCI (51,5 mg, 268 µmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas, después se diluyó con $NaHCO_3$ sat. ac. (5,00 ml) y agua (5,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5,00 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC

preparatoria (SiO_2, diclorometano:MeOH = 10:1) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (30,0 mg, 48,5 µmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. Los estereoisómeros individuales se separaron por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 76** (6,78 mg, 9,53 µmol, 20 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 619,2 *m/z*.

El único estereoisómero de segunda elución de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(2,2-difluorociclopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 77** (8,19 mg, 12,98 µmol, 27 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 619,2 *m/z*.

Ejemplo 85: Preparación de estereoisómeros individuales de ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-((5R)-2-oxo-5-

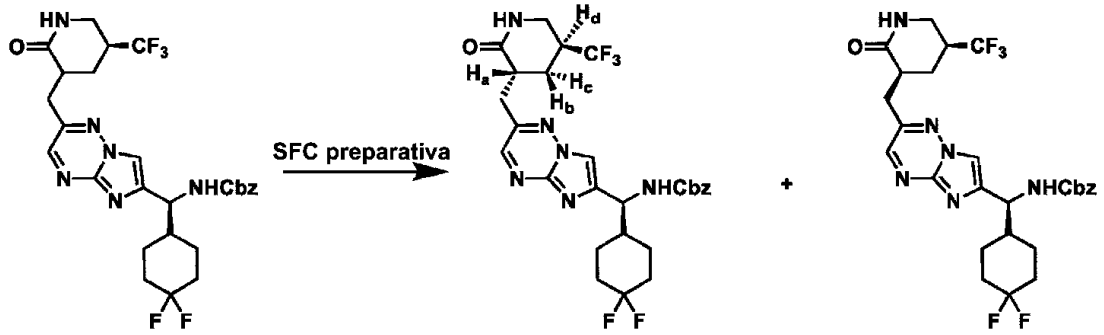
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo



Los estereoisómeros únicos se separaron por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,100 % $NH_3 \cdot H_2O$)]; B %: 60 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, se obtuvo como un sólido amarillo. La estereoquímica relativa se dilucida por NMR 2D, *es decir*, utilizando HSQC δ (^{1}H, ^{13}C): H_a (2,90, 33,5), H_b (2,23, 25,5), H_c (1,71, 25,5), y H_d (2,65, 38,0); y COSY para conectividad, que muestra correlaciones H_a-H_b, H_a-H_c, H_b-H_d, y H_c-H_d y NOESY para la configuración estereoquímica: se observaron fuertes picos cruzados de NOESY entre H_a y H_b, así como entre H_b y H_d, pero no entre H_a y H_c ni entre H_c y H_d. LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3S, 5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, se obtuvo como un sólido amarillo, con estereoquímica relativa confirmada por deducción. LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 *m/z*.

Ejemplo 86: Preparación de estereoisómeros individuales de ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo

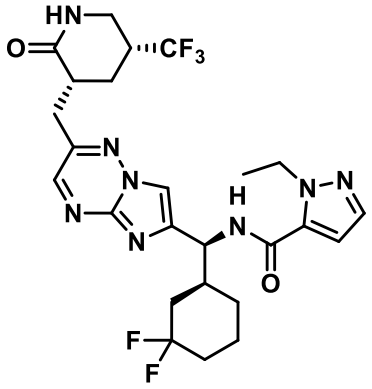


La síntesis de ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo se llevó a cabo de la misma manera que ((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-((5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, con el único cambio que es la sustitución de (5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(terc-butilo) con (5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de

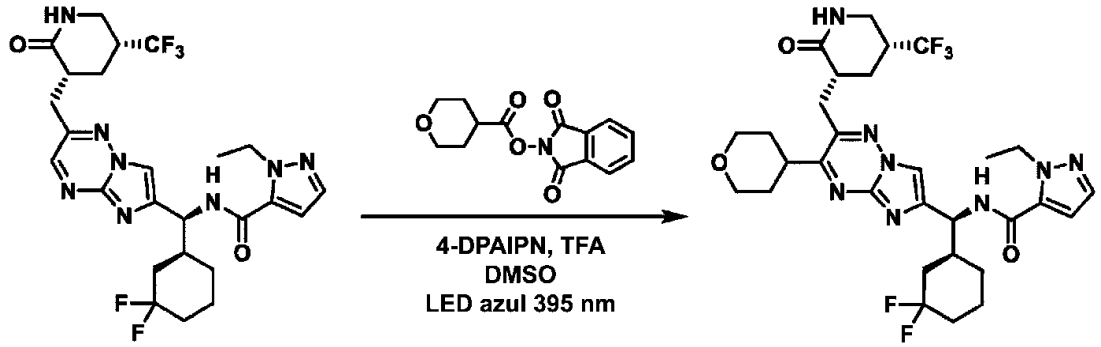
1-(terc-butilo). Los estereoisómeros únicos se separaron por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución, ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, se obtuvo como un sólido blanco. La estereoquímica relativa se dilucida por NMR 2D, *es decir*, utilizando HSQC δ (^{1}H, ^{13}C): H_a (3,12, 38,0), H_b (2,27, 25,5), H_c (1,99, 25,5), y H_d (2,78, 36,5); y COSY para conectividad, que muestra correlaciones H_a-H_b, H_a-H_c, H_b-H_d, y H_c-H_d y NOESY para la configuración estereoquímica: se observaron fuertes picos cruzados de NOESY entre H_a y H_b, así como entre H_c y H_d, pero no entre H_a y H_c ni entre H_b y H_d. LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 *m/z*. El único estereoisómero de segunda elución, ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3S,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, se obtuvo como un sólido blanco, con estereoquímica relativa confirmada por deducción. LCMS $[M+H]^+$ = 581,2 *m/z*.

Ejemplo 87: Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 66)



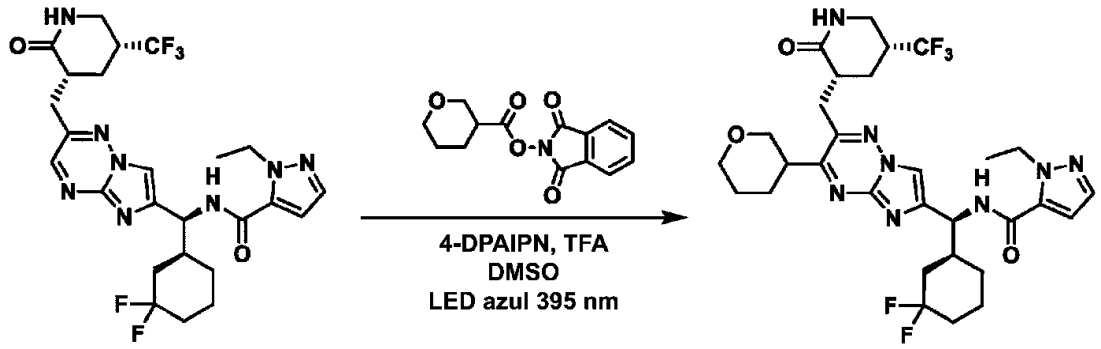
N-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*S*)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



A una solución de *N*-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80 mg, 140 µmol, 1,00 eq) y tetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-il (96,8 mg, 351 µmol, 2,50 eq) en DMSO (3,00 ml) se añadió 4-DPAIPN (5,61 mg, 7,04 µmol, 0,0500 eq) y TFA (32,0 mg, 281 µmol, 20,9 µl, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 40 % - 60 % de B durante 10 minutos) para

proporcionar *N*-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 66** (56,85 mg, 85,01 µmol, 60,42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,5 *m/z*.

Ejemplo 88: Preparación de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 68 y 70)



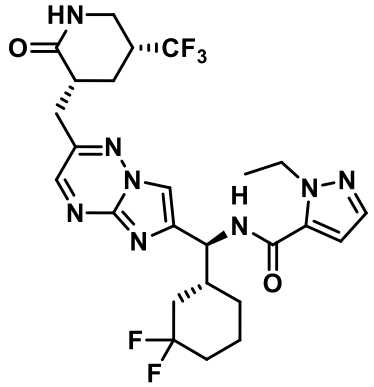
A una solución de *N*-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (140 mg, 246 µmol, 1,00 eq) y tetrahidro-*2H* -piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (169 mg, 615 µmol, 2,50 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN

(9,81 mg, 12,3 µmol, 0,05 eq) y TFA (56,1 mg, 492 µmol, 36,5 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 41 % - 61 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (0,075 g, 114 µmol, 46,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

El **Compuesto 68** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (31,45 mg, 47,46 µmol, 41,30 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,2 *m/z*.

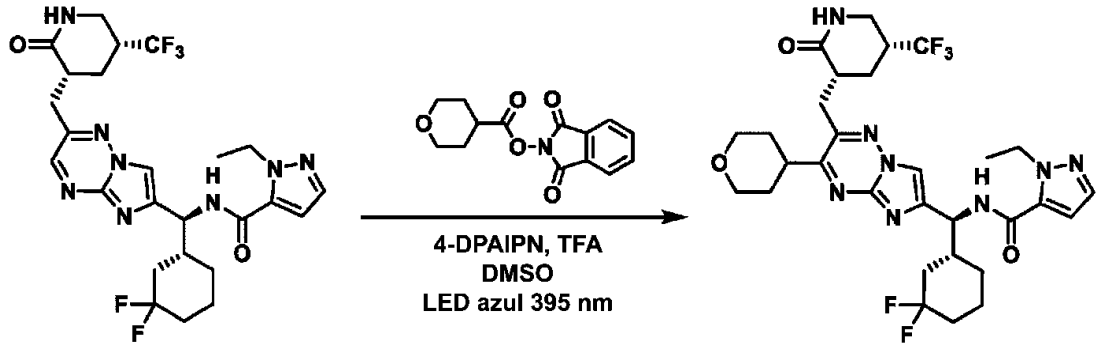
El **Compuesto 70** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO2-MeOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (38,88 mg, 59,27 µmol, 51,58 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,2 *m/z*.

Ejemplo 89: Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 67)



N-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo,

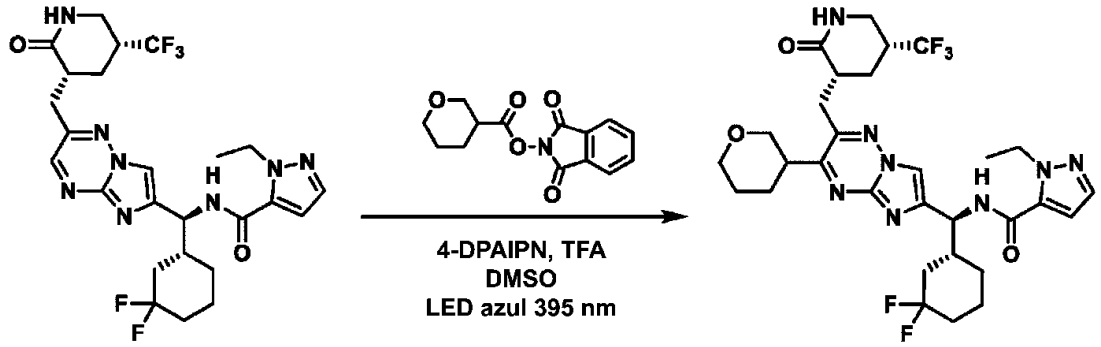
Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*R*)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



A una solución de *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (90,0 mg, 158 µmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxoisoindolin-2-il tetrahidro-*2H* -piran-4-carboxilato (87,1 mg, 316 µmol, 2,00 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN (6,31 mg, 7,91 µmol, 0,05 eq) y TFA (36,1 mg, 316 µmol, 23,5 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con

una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 43 % - 73 % de B durante 10 minutos) y purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática) para producir *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 67** (37,82 mg, 57,4 µmol, 36,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

Ejemplo 90: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 69 y 71)



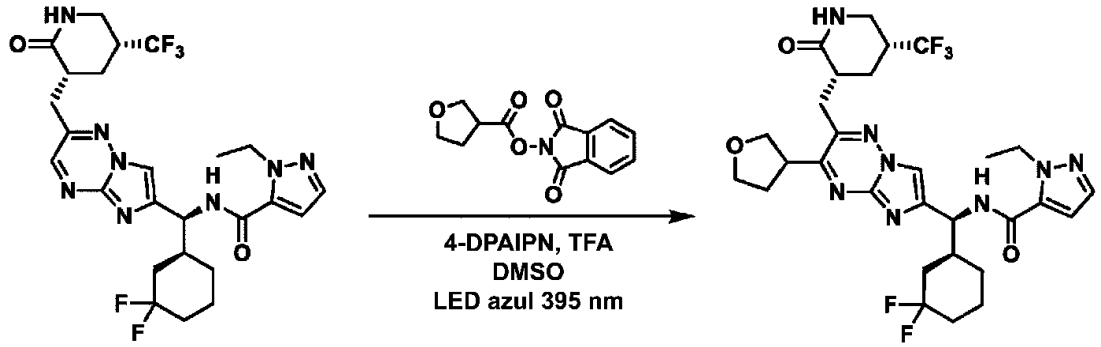
A una solución de *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 263 µmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxoisoindolin-2-il tetrahidro-*2H* -piran-3-carboxilato (145 mg, 527 µmol, 2,00 eq) en DMSO (4,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN (10,5 mg, 13,1 µmol, 0,05 eq) y TFA (60,1 mg, 527 µmol, 39,2 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 47 % - 77 % de B durante 10 minutos) para

proporcionar *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (90,0 mg, 137 µmol, 52,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

El **Compuesto 69** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (38,89 mg, 59,2 µmol, 25,8 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

El **Compuesto 71** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (36,14 mg, 55,2 µmol, 24,1 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

Ejemplo 91: Preparación de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 203 y 204)



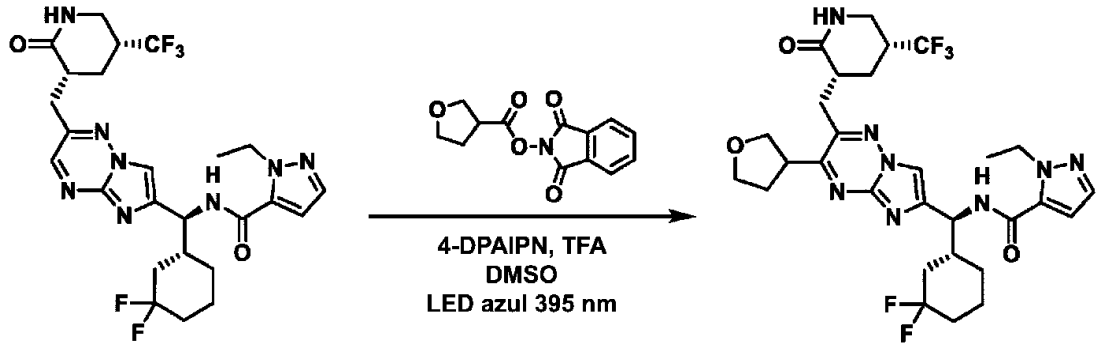
A una solución de *N*-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq) y tetrahidrofurano-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (91,8 mg, 351 µmol, 2,00 eq) en DMSO (2,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN (7,01 mg, 8,79 µmol, 0,05 eq) y TFA (40,1 mg, 351 µmol, 26,1 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 38 % - 65 % de B durante 9 minutos) para

proporcionar *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 125 µmol, 71,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 639,3 *m/z*.

El **Compuesto 203** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [Hexano-IPA]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (42,33 mg, 65,4 µmol, 52,2 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,2 *m/z*.

El **Compuesto 204** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [Hexano-IPA]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (56,34 mg, 86,3 µmol, 68,9 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,3 *m/z*.

Ejemplo 92: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 72 y 73)



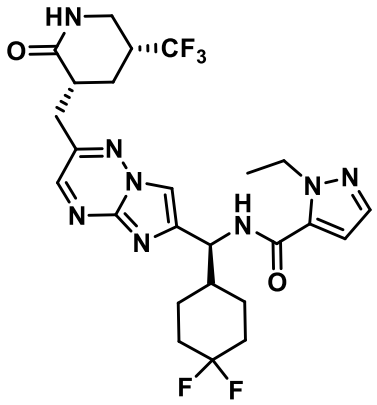
A una solución de *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H -pirazol-5-carboxamida (0,200 g, 351 µmol, 1,00 eq) y tetrahidrofurano-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (183 mg, 703 µmol, 2,00 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN (14,0 mg, 17,5 µmol, 0,0500 eq) y TFA (80,2 mg, 703 µmol, 52,2 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OX (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática)

para producir *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (0,100 g, 156 µmol, 44,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 639,3 *m/z*.

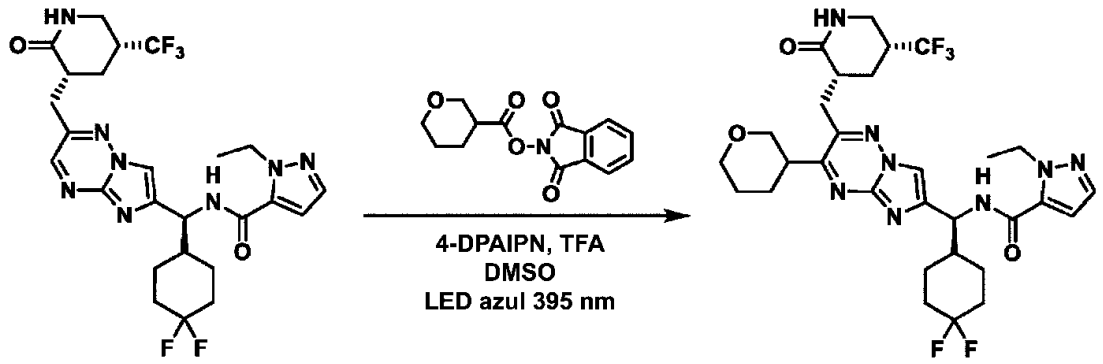
El **Compuesto 72** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (26,35 mg, 39,94 µmol, 25,5 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 639,4 *m/z*.

El **Compuesto 73** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – MeOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (32,0 mg, 49,26 µmol, 31,4 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 639,4 *m/z*.

Ejemplo 93: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 74 y 75)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4, 4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5 -carboxílico.



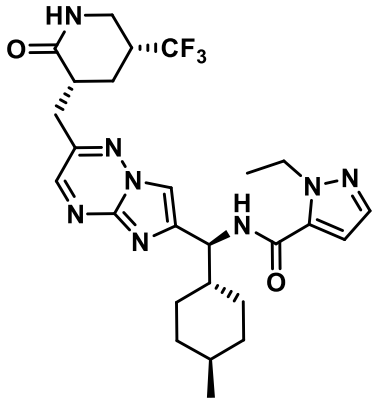
A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (110 mg, 193 µmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxoisoindolin-2-il tetrahidro-*2H* -piran-3-carboxilato (106 mg, 386 µmol, 2,00 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN (7,71 mg, 9,67 µmol, 0,050 eq) y TFA (44,1 mg, 386 µmol, 28,7 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 40 % - 70 % de B durante 10 minutos) para

proporcionar *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 153 µmol, 79,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

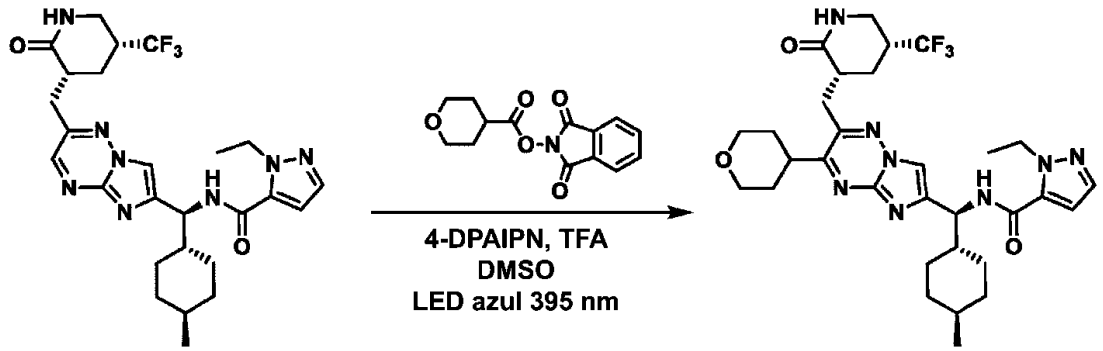
El **Compuesto 74** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (13,6 mg, 20,7 µmol, 13,5 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

El **Compuesto 75** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (29,7 mg, 45,6 µmol, 29,7 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

Ejemplo 94: Preparación de 1-etil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 78)



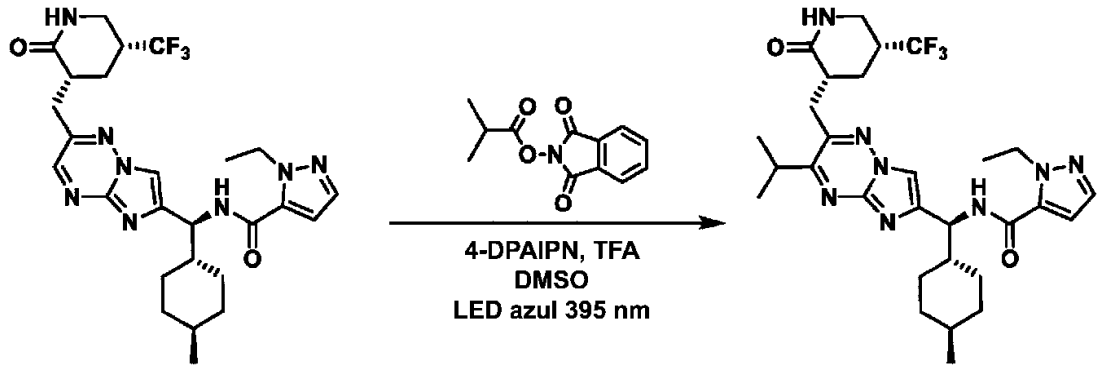
1-Etil-*N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*1R*,*4S*)-4 -metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometilo)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



A una solución de 1-etil-*N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexilo)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 183 µmol, 1,00 eq) y tetrahidro-*2H* -piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (101 mg, 366 µmol, 2,00 eq) en DMSO (3,00 ml) se añadió 4-DPAIPN (7,29 mg, 9,15 µmol, 0,0500 eq) y TFA (41,7 mg, 366 µmol, 27,2 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 52 % - 82 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1r*,*4S*)-4-

metilciclohexilo)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 78** (43,8 mg, 68,0 µmol, 37,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 631,5 *m/z*.

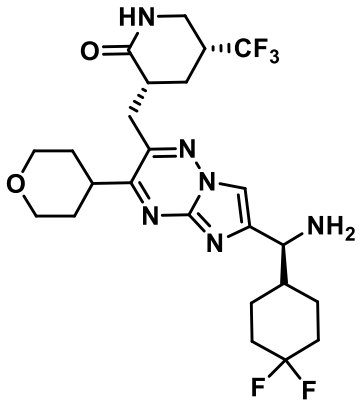
Ejemplo 95: Preparación de 1-etil-N-((1S)-(3-isopropil-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1R,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 110)



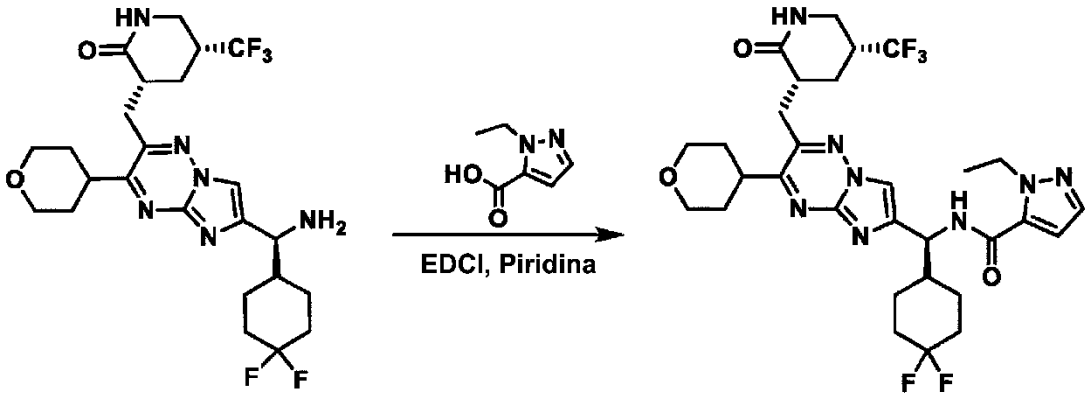
A una solución de 1-etil-*N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexilo)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 183 µmol, 1,00 eq) y isobutirato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (85,3 mg, 366 µmol, 2,00 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió 4-DPAIPN (7,29 mg, 9,15 µmol, 0,0500

eq) y TFA (41,7 mg, 366 µmol, 27,2 µL, 2,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 395 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 52 % - 72 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-(3-isopropil- 2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 110** (47,6 mg, 79,4 µmol, 43,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 589,5 *m/z*.

Ejemplo 96: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 88)



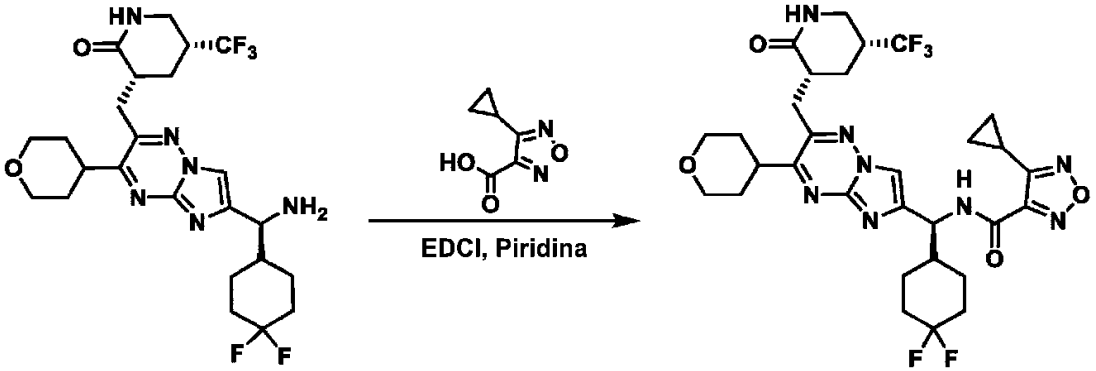
(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y tetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y el Procedimiento general 4, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-ilo)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (12,6 mg, 90,4 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO2, diclorometano:metanol) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida **Compuesto 88** (25,60 mg, 38,6 µmol, rendimiento 51,2 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

Ejemplo 97: Preparación de 4-ciclopropil-N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

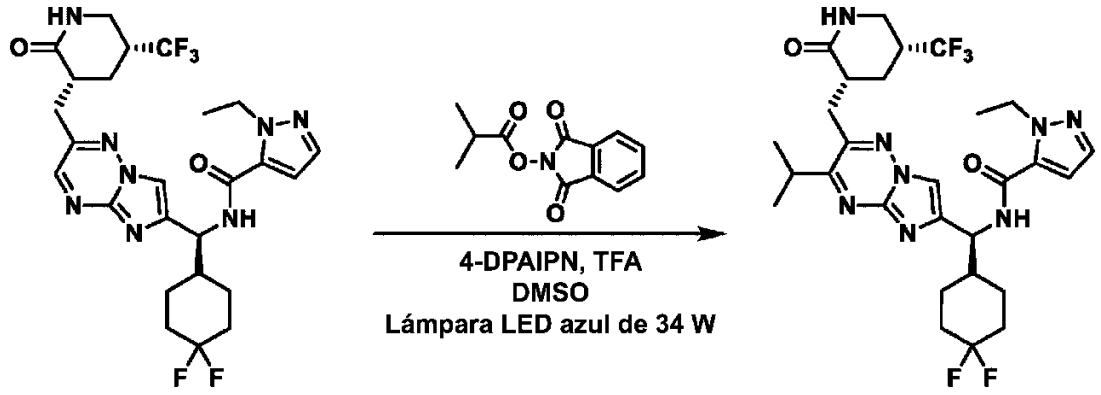
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 136)



4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (13,9 mg, 90,4 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO2, diclorometano:metanol) para producir 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-

6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 136** (20,91 mg, 31,21 µmol, 41,39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,5 *m/z*.

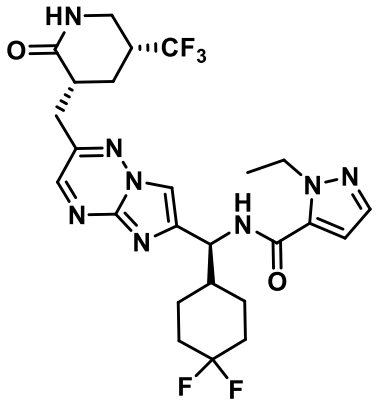
Ejemplo 98: Preparación de 4 N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 87)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (113 mg, 0,200 mmol, 1,00 eq), isobutirato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (69,9 mg, 300 µmol, 1,50 eq) y se

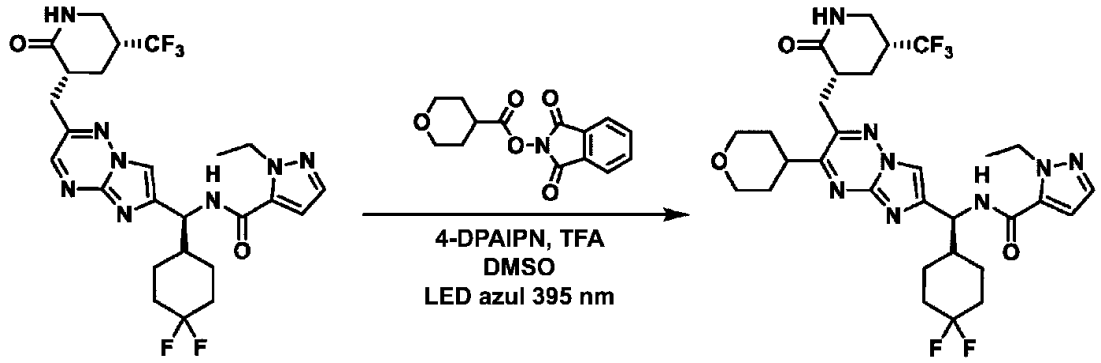
purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 46 % - 76 % de B durante 10 minutos) para producir 4*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil- 2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 87** (53,16 mg, 83,23 µmol, 41,61 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 611,4 *m/z*.

Ejemplo 99: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 89)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino- 1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-

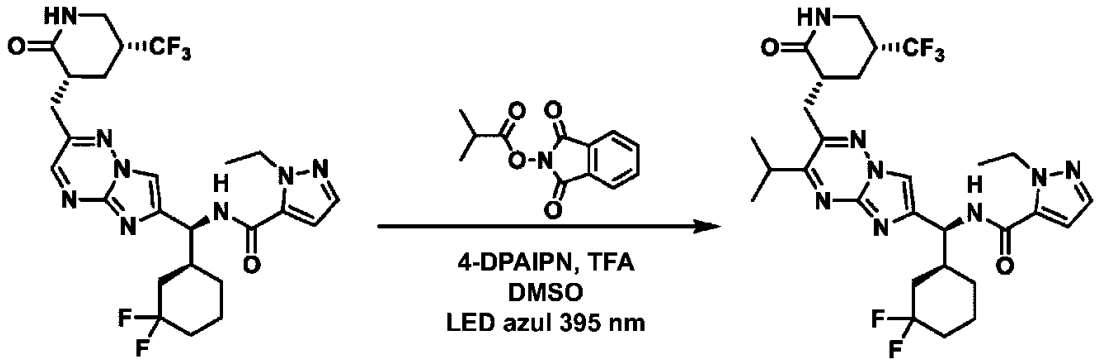
(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-

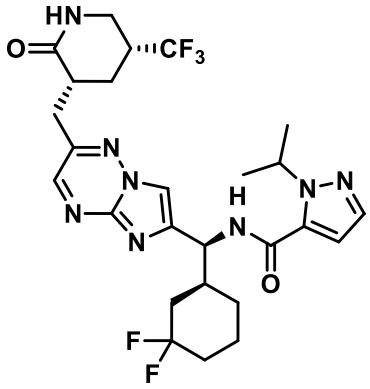
carboxamida (80,0 mg, 140 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (77,4 mg, 281 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 36 % - 66 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 89** (44,44 mg, 65,0 µmol, 46,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

Ejemplo 100: Preparación de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 205)

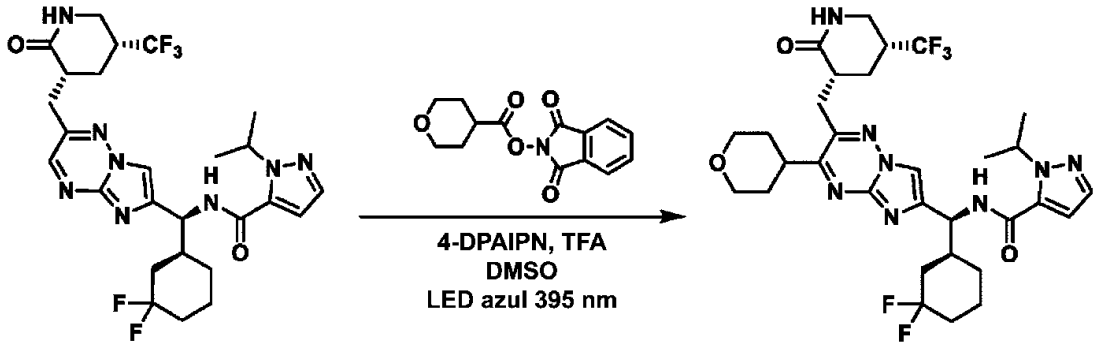


N-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (95,0 mg, 167 µmol, 1,00 eq), isobutirato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (77,9 mg, 334 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 42 % - 72 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 205** (48,2 mg, 77,9 µmol, 46,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H] $^{+}$ = 611,3 *m/z*.

Ejemplo 101: Preparación de N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 211)



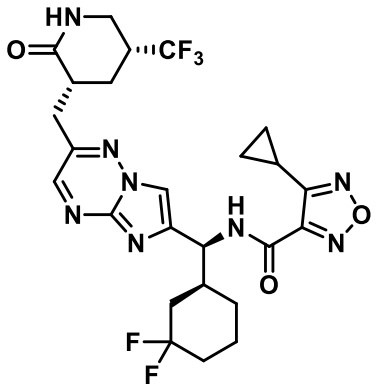
N-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*S*)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometilo)piperidin-2-ona y ácido 1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



N-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo [1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 171 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin 2-ilo (94,5 mg, 343 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria(columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 44 % - 64 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil) (2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 211**

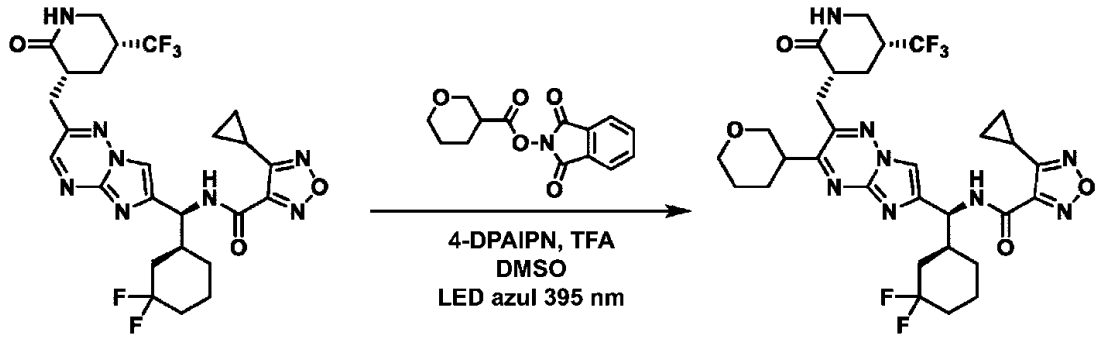
(57,0 mg, 84,1 µmol, 49,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,3 *m/z*.

Ejemplo 102: Preparación de 4-ciclopropil-N-((1S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuestos 125 y 126)



4-Ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*S*)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)- 5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.



4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo [1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil) (2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (180 mg, 309 µmol, 1,00 eq), 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo tetrahidro-*2H* -piran-3-carboxilato (170 mg, 618 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente:

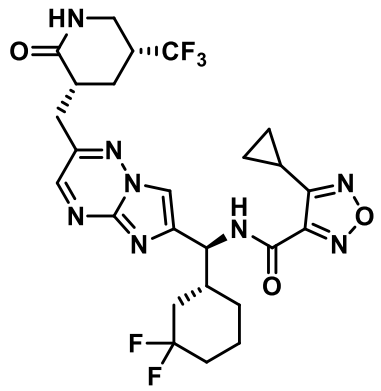
52 % - 72 % de B durante 10 minutos) para producir 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (70,0 mg, 105 µmol, 33,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,3 *m/z*.

El **Compuesto 125** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (22,5 mg, 33,1 µmol, 31,5 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCM $[M+H]^+$ = 667,5 *m/z*.

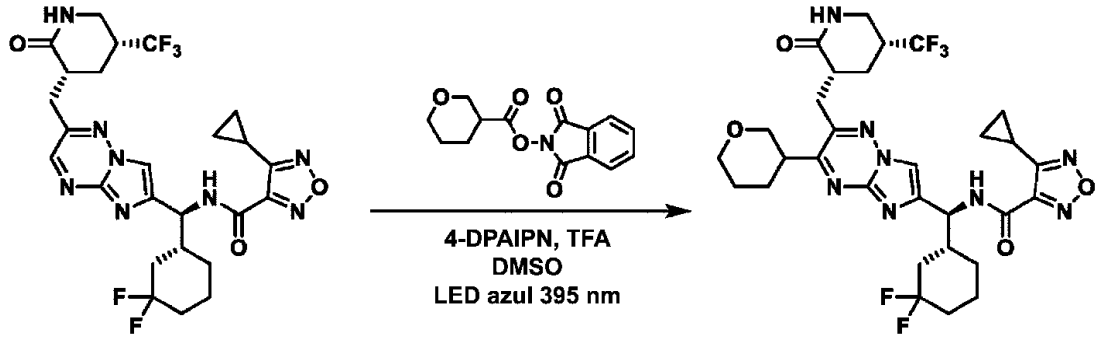
El **Compuesto 126** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (32,9 mg, 47,5 µmol, 45,2 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,5 *m/z*.

Ejemplo 103: Preparación de 4-ciclopropil-N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-

piran-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuestos 209 y 210)



4-Ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintentizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*R*)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)- 5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.



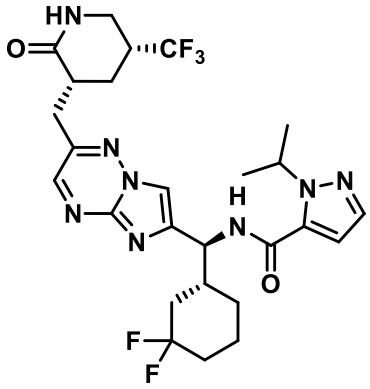
4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (120 mg, 206 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H*-piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (113 mg, 412 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 54 % - 84 % de B durante 6 minutos) para producir 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (80,0 mg, 120 µmol, 58,2 %

de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,3 *m/z*.

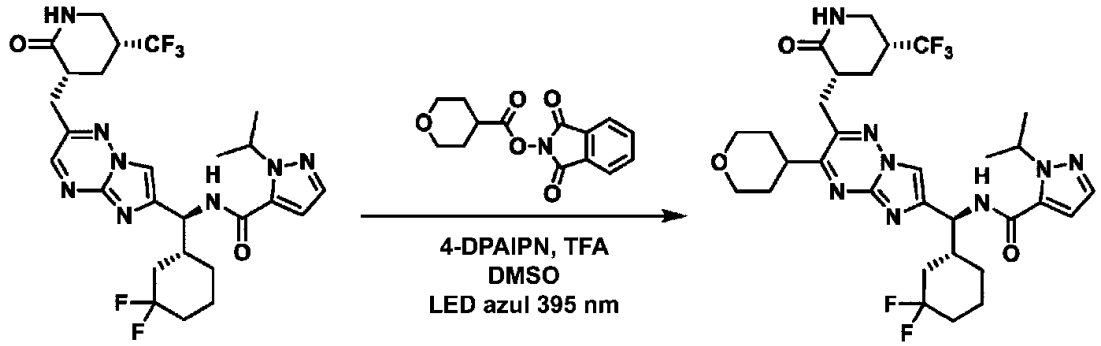
El **Compuesto 209** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (33,62 mg, 48,8 µmol, 40,7 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

El **Compuesto 210** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (35,84 mg, 53,12 µmol, 44,26 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

Ejemplo 104: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 127)



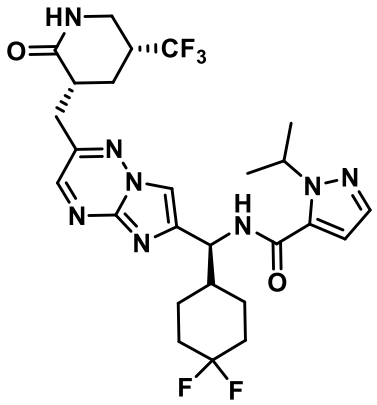
N-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*R*)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometilo)piperidin-2-ona y ácido 1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



N-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil) (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 120 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (66,1 mg, 240 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición básica, columna: (s, s) WHELK - O1 (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática) para producir *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida,

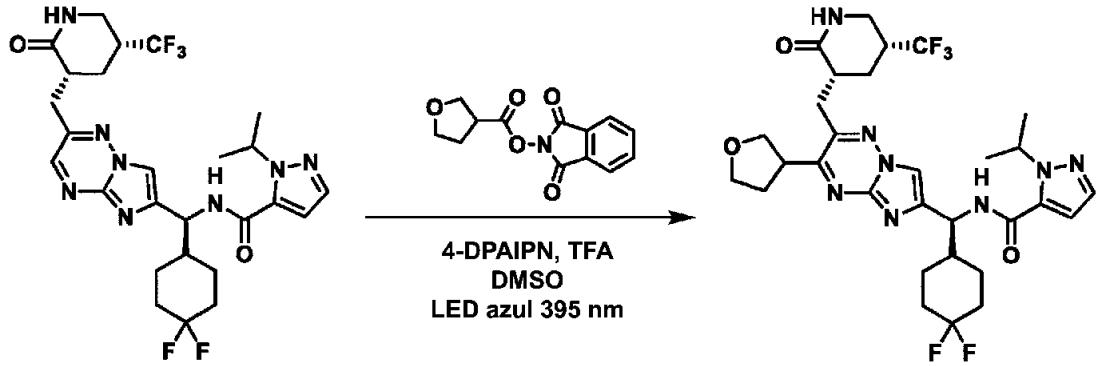
Compuesto 127 (26,67 mg, 39,5 µmol, 32,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

Ejemplo 105: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 132 y 133)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino- 1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y

Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4, 4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-isopropil-*1H*-pirazol-5 -carboxílico.



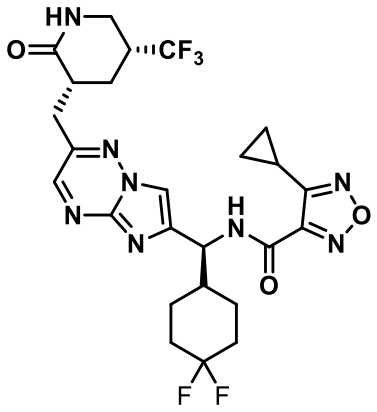
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (162 mg, 278 µmol, 1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (145 mg, 556 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 47 % - 77 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-

difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

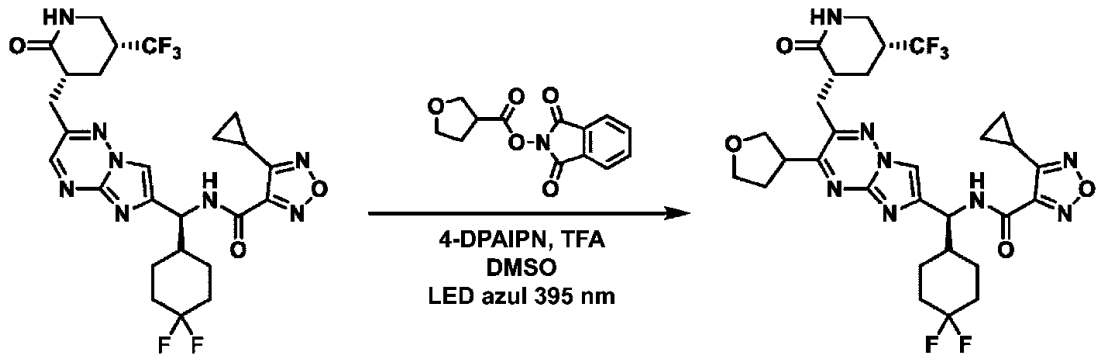
El **Compuesto 132** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (34,18 mg, 50,69 µmol, 41,3 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

El **Compuesto 133** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (34,62 mg, 52,89 µmol, 43,15 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

Ejemplo 106: Preparación de 4-ciclopropil-N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuestos 134 y 135)



4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento general 3, usando (*3R,5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R,5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.



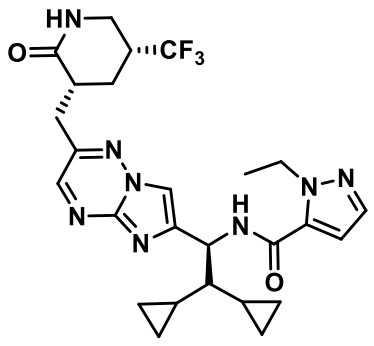
4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (158 mg, 271 µmol, 1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3 dioxoisoindolin-2-ilo (70,8 mg, 271 µmol, 1,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 44 % - 74 % de B durante 9 minutos) para proporcionar 4-ciclopropil-*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-

oxadiazol-3-carboxamida (70,0 mg) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

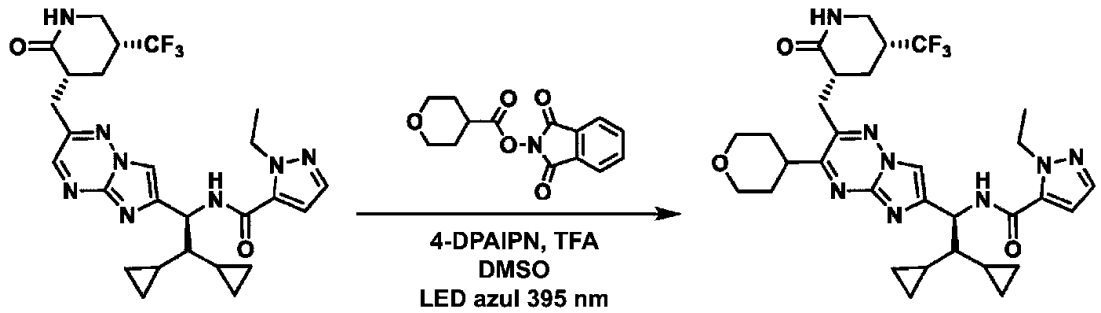
El **Compuesto 134** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (33,15 mg, 49,9 µmol, 46,5 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

El **Compuesto 135** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2 - EtOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (35,21 mg, 52,9 µmol, 49,3 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

Ejemplo 107: Preparación de N-((1S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 137)



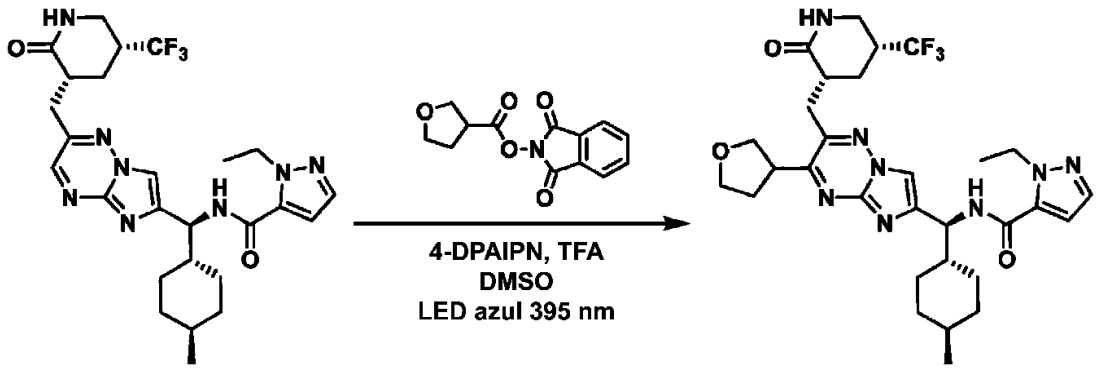
N-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino -1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(4-bromo-1,1-diciclopropil-3-oxobutan-2-ilo)carbamato de bencilo, Procedimiento general 4, usando ((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)etil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-1- amino-2,2-diciclopropiletil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



N-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-

etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 220 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H* -piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (121 mg, 440 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición de FA, columna: Phenomenex luna C 18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 43 % - 73 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 137** (45,02 mg, 69,1 µmol, 31,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 629,3 *m/z*.

Ejemplo 108: Preparación de 1-etil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 138 y 139)

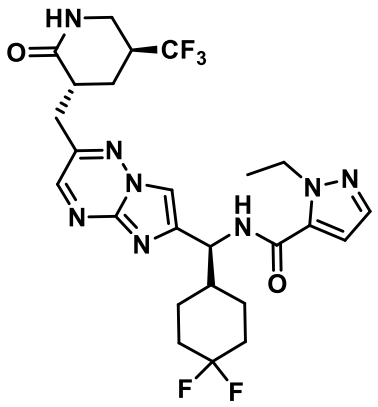


1-etil-*N*-((*1S*)-((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con 1-etil-*N*-((*S*)-((*1r,4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (160 mg, 292 µmol, 1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3 dioxoisoindolin-2-ilo (153 mg, 585 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 46 % - 76 % de B durante 9 minutos) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1r,4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 194 µmol, 66,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 617,3 *m/z*.

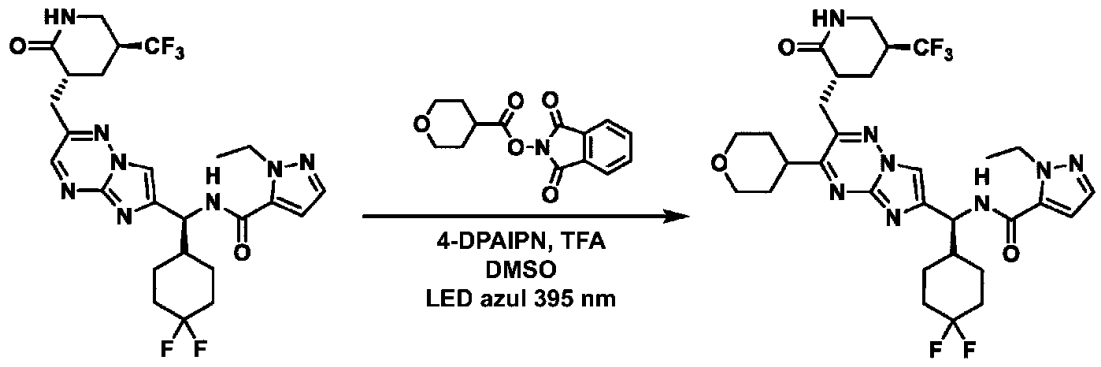
El **Compuesto 138** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (30,9 mg, 49,4 µmol, 25,4 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 617,3 *m/z*.

El **Compuesto 139** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (35,9 mg, 57,7 µmol, 29,6 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 617,3 *m/z*.

Ejemplo 109: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 140)



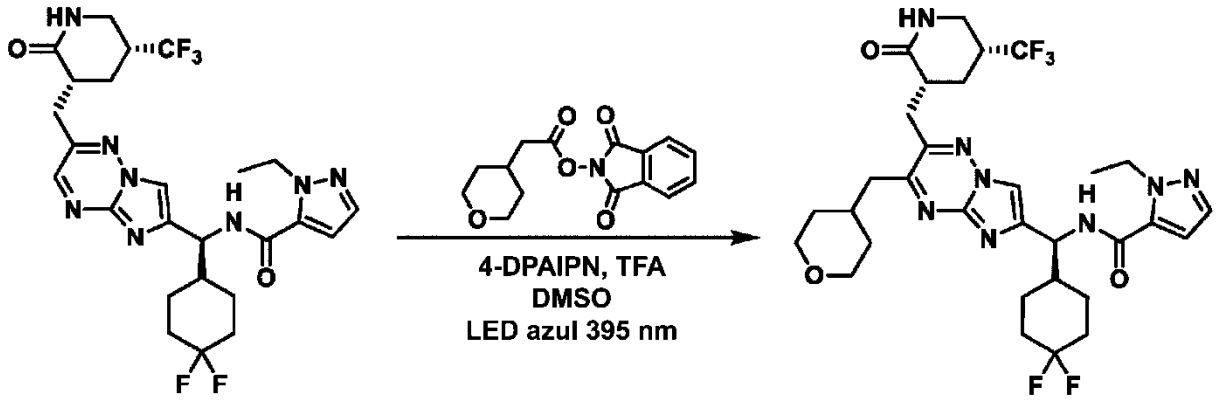
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5S*)-3-((3-amino- 1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, y Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-

(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H* -piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (116 mg, 422 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 35 % - 65 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 140** (33,8 mg, 51,5 µmol, 24,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

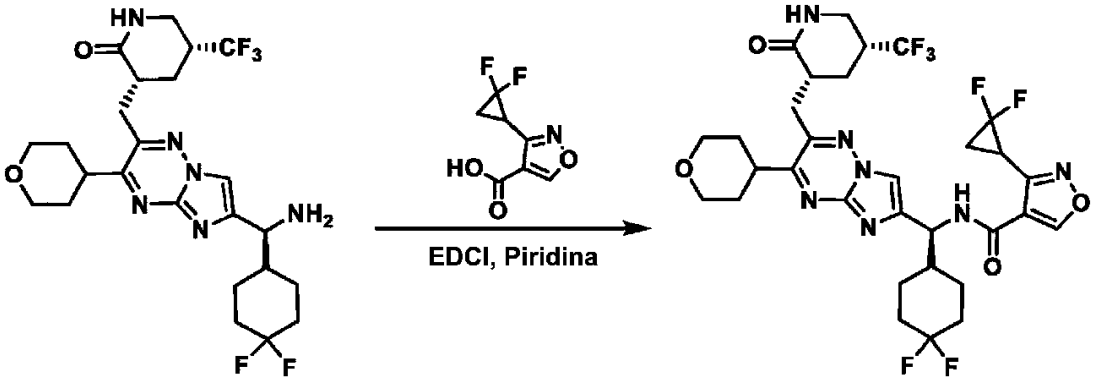
Ejemplo 110: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 141)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-((tetrahidro-*2H*-piran-4-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq), 2-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-il (101 mg, 351 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 42 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 141**

(62,73 mg, 91,5 µmol, 52,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

Ejemplo 111: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-carboxamida (Compuestos 144 y 145)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*] [1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (80,0 mg, 150 µmol, 1,00 eq), ácido 3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-

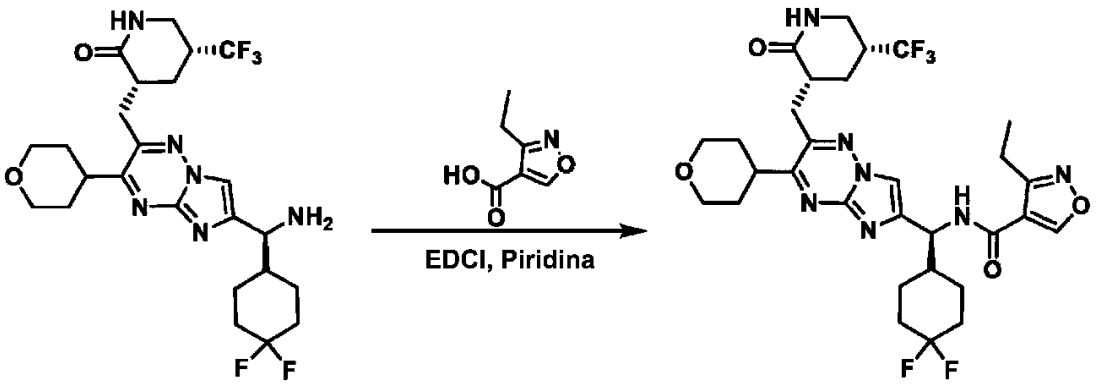
carboxílico (42,7 mg, 226 µmol, 1,50 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(2,2-difluorociclopropil) isoxazol-4-carboxamida (70,0 mg, 99,7 µmol, 66,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$= 702,2 *m/z*.

El **Compuesto 144** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (35,43 mg, 48,7 µmol, 48,8 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 702,3 *m/z*.

El **Compuesto 145** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (33,58 mg, 46,5 µmol, 46,6 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 702,3 *m/z*.

<u>Ejemplo 112: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-</u>

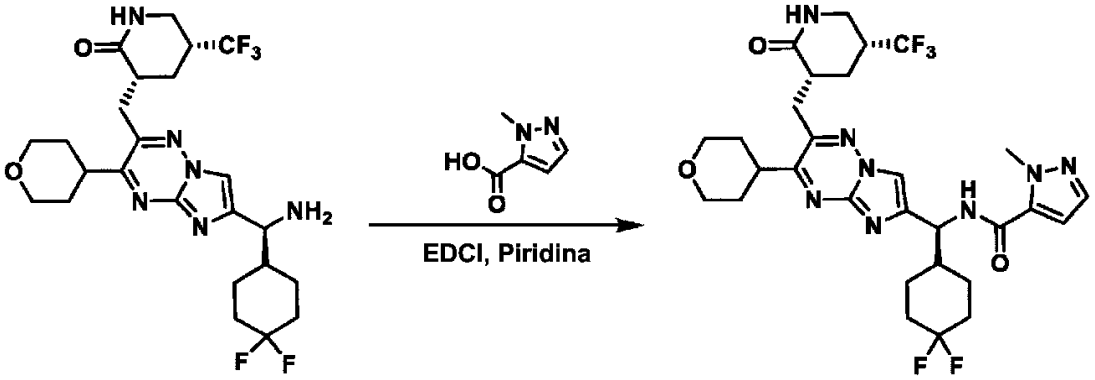
piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida (Compuesto 146)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 3-etilisoxazol-4-carboxílico (16,0 mg, 113 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 36 % - 66 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-

etilisoxazol-4-carboxamida, **Compuesto 146** (41,4 mg, 61,9 µmol, 65,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 654,5 *m/z*.

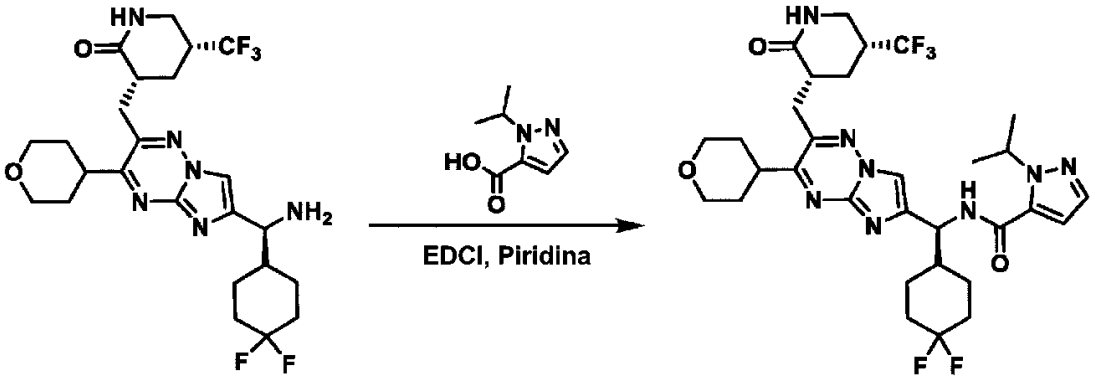
Ejemplo 113: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 150)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)- 3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 1-metil-*1H* -pirazol-5-carboxílico (14,2 mg, 113 µmol, 1,20 eq) y se purificó por HPLC preparatoria

(columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 32 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 150** (44,2 mg, 68,8 µmol, 73,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 639,5 *m/z*.

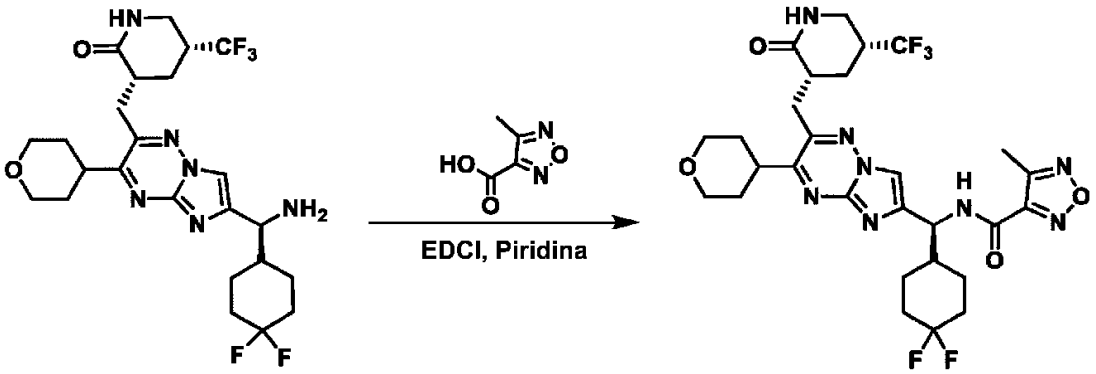
Ejemplo 114: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 147)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se

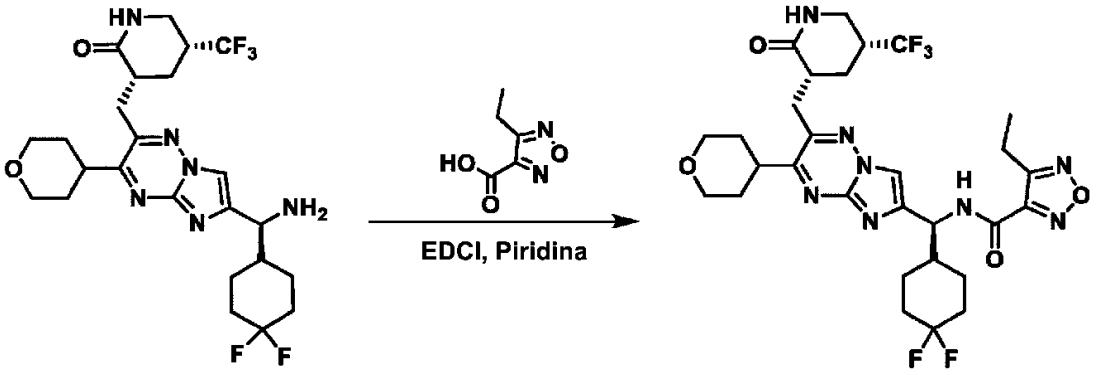
sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), ácido 1-isopropil-*1H* pirazol-5-carboxílico (17,4 mg, 113 µmol, 1,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco)-acetonitrilo]; gradiente: 35 % - 65 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 147** (27,12 mg, 40,3 µmol, 53,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 667,3 *m/z*.

Ejemplo 115: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 148)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*- piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol -3-carboxílico (11,6 mg, 90,5 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 45 % - 75 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 148** (29,1 mg, 45,0 µmol, 59,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 641,4 *m/z*.

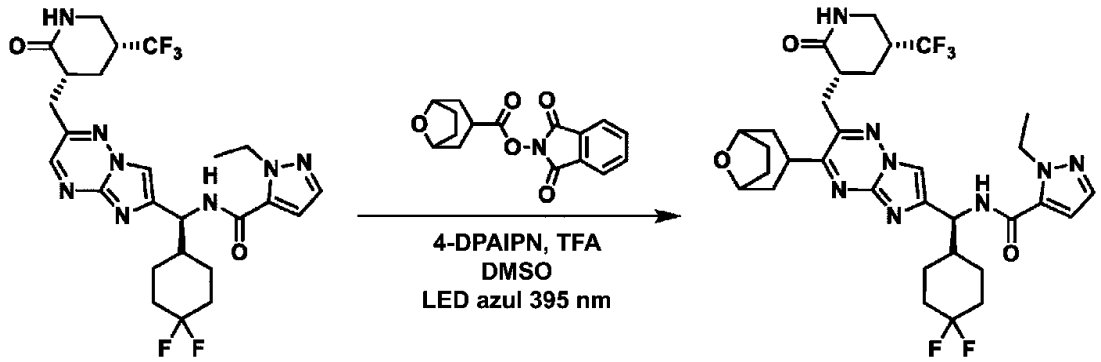
Ejemplo 116: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 149)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (12,9 mg, 90,5 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 10 minutos) para

proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 149** (32,1 mg, 48,8 µmol, 64,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 655,5 *m/z*.

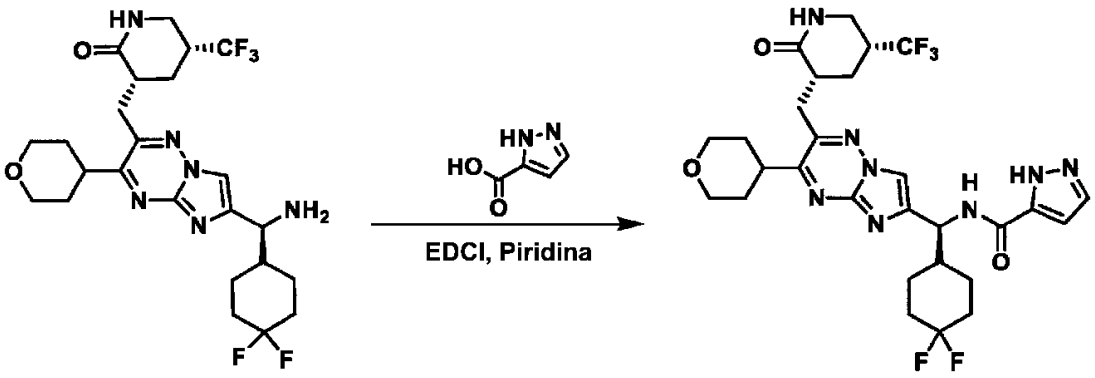
Ejemplo 117: Preparación de N-((1S)-(3-(8-oxabiciclo [3.2.1] octan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 153)



N-((*1S*)-(3-(8-oxabiciclo [3.2.1]octan-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

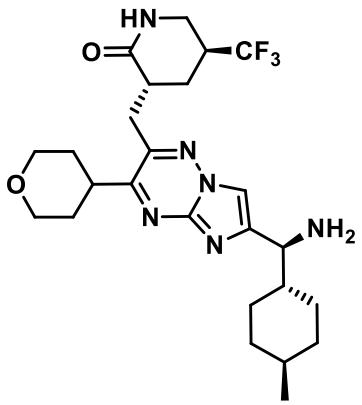
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq), 8-oxabiciclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (106 mg, 351 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 45 % - 75 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(3-(8-oxabiciclo [3.2.1]octan-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 153** (51,12 mg, 75,32 µmol, 42,82 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 679,4 *m/z*.

Ejemplo 118: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 154)

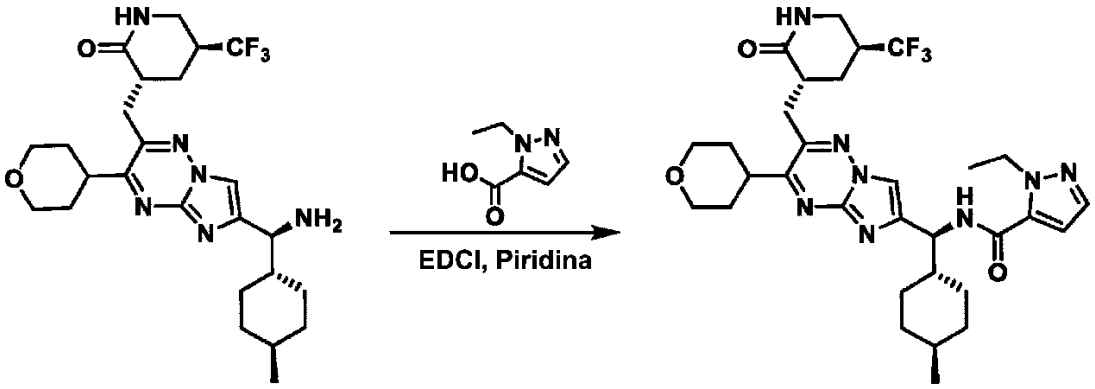


N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido *1H*-pirazol-5-carboxílico (31,7 mg, 283 µmol, 3,00 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 154** (35,8 mg, 52,7 µmol, 55,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 625,3 *m/z*.

Ejemplo 119: Preparación de 1-etil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 155)

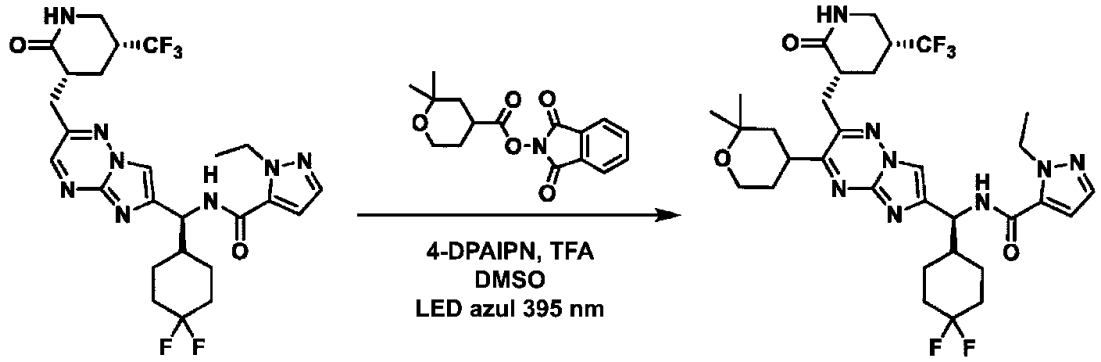


(*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5S*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexilo)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)),piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y tetrahidro-*2H*-piran-4- carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y el Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



1-Etil-*N*-((*1S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 91,7 µmol, 1,00 eq, sal HCl), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (19,3 mg, 137 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 49 % - 69 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 155** (14,5 mg, 22,5 µmol, 24,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 631,3 *m/z*.

Ejemplo 120: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 163 y 176)



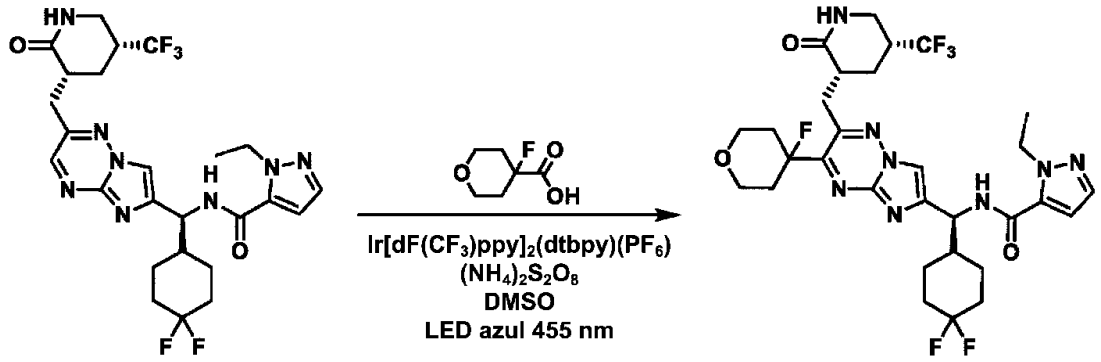
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2,2-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (140 mg, 246 µmol, 1,00 eq), 2,2-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (149 mg, 492 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo];

gradiente: 40 % - 70 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2,2-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (120 mg, 176,29 µmol, 71,59 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 681,3 *m/z*.

El **Compuesto 163** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (50,03 mg, 72,6 µmol, 41,2 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 681,3 *m/z*.

El **Compuesto 176** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (36,12 mg, 52,8 µmol, 29,9 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 681,3 *m/z*.

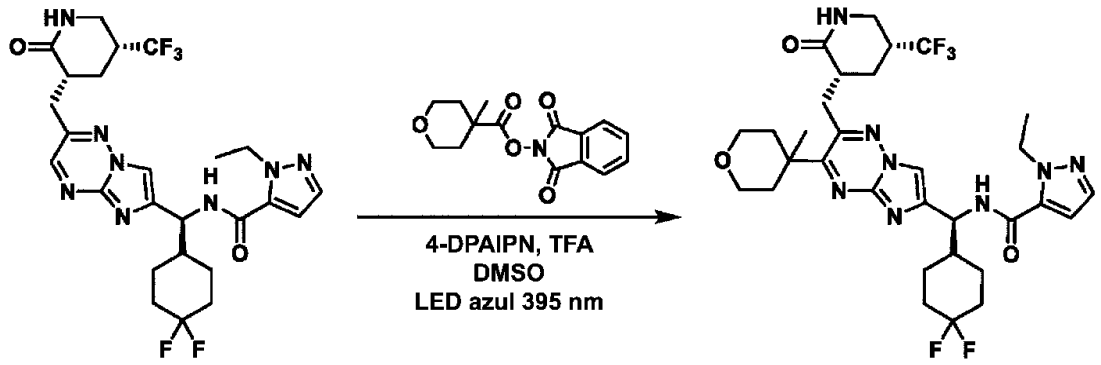
Ejemplo 121: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 212)



A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq) y ácido 4-fluorotetrahidro-*2H*-piran-4-carboxílico (78,1 mg, 527 µmol, 3,00 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)(PF_6) (19,7 mg, 17,5 µmol, 0,10 eq) y $(NH_4)_2S_2O_8$ (47,9 mg, 703 µmol, 48,0 µL, 4,00 eq). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó e irradió con una lámpara LED de 455 nm, con un ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 42 % - 62 % de B durante 10 minutos) para

proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-fluorotetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 212** (15,9 mg, 23,0 µmol, 13,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 671,3 *m/z*.

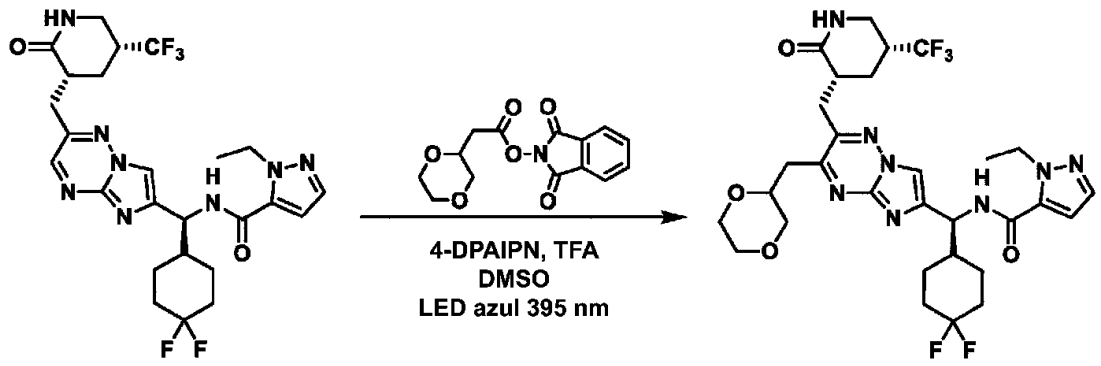
Ejemplo 122: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 164)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

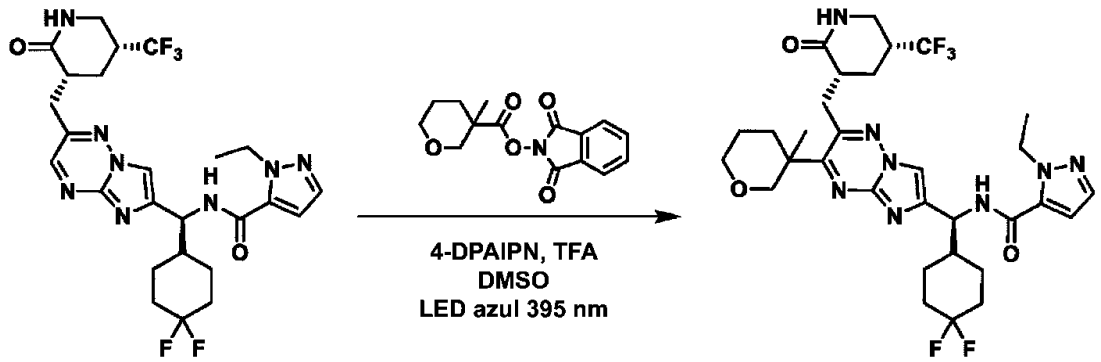
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 106 µmol, 1,00 eq), 4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (61,1 mg, 211 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 42 % - 66 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 164** (26,94 mg, 39,7 µmol, 37,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 667,2 *m/z*.

Ejemplo 123: Preparación de N-((1S)-(3-(1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 173)



N-((*1S*)-(3-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento General 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq), 2 -(1,4-dioxan-2-il)acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (36,8 mg, 126 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC prep(columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-acetonitrilo]; gradiente: 31 % - 51 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(3-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 173** (12,1 mg, 17,3 µmol, 16,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 669,4 *m/z*.

Ejemplo 124: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 165 y 177)

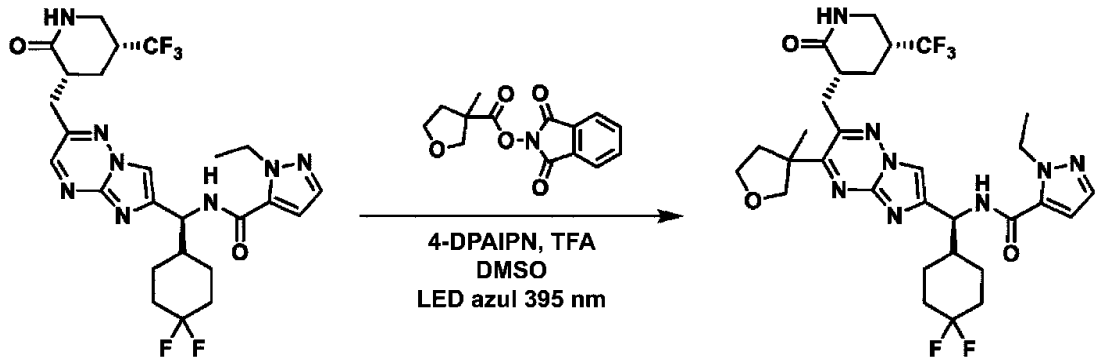


N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3-metiltetrahidro-*2H*-piran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil) piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (130 mg, 228 µmol, 1,00 eq), 3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (132 mg, 457 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3-metiltetrahidro-*2H*-piran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3- il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 75,0 µmol, 32,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 667,3 *m/z*.

El **Compuesto 165** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática); (21,84 mg, 29,7 µmol, 39,6 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

El **Compuesto 177** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática); (22,54 mg, 32,7 µmol, 43,6 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

Ejemplo 125: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin- 3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 166 y 178)



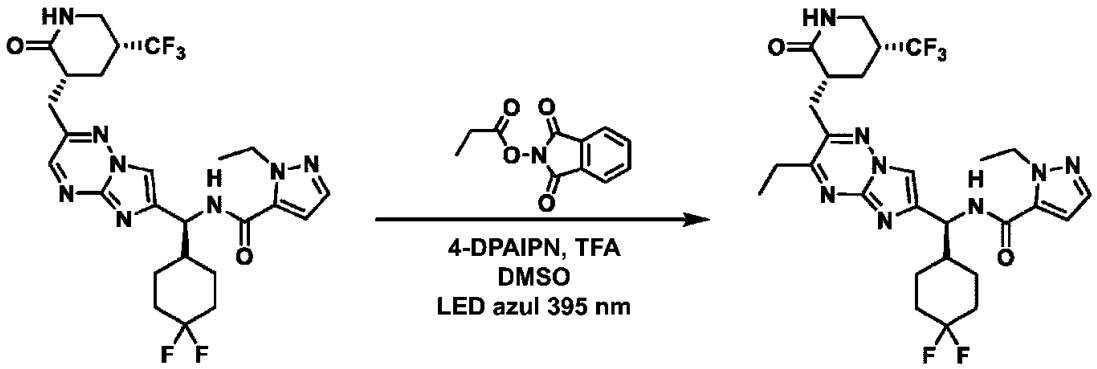
N-((1*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq), 1,3-dioxoisoindolin-2-il 3-metiltetrahidrofuran-3- carboxilato (145 mg, 527 µmol, 2,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 41 % - 71 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 98,7 µmol, 46,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

El **Compuesto 166** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (31,96 mg, 47,8 µmol, 44,6 % de

rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

El **Compuesto 178** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (28,9 mg, 43,3 µmol, 40,4 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

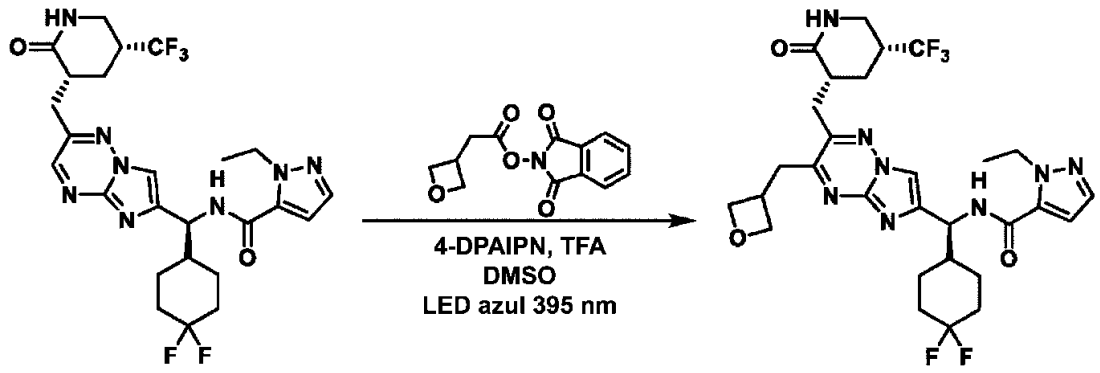
Ejemplo 126: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-etil- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 167)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-etil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el

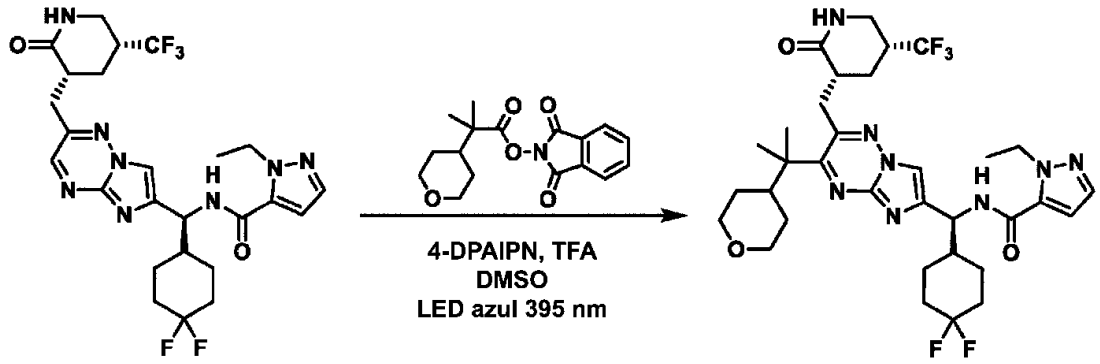
Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), propionato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (67,4 mg, 307 µmol, 2,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 47 % - 67 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-etIL-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 167** (32,24 mg, 52,6 µmol, 42,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 597,4 *m/z*.

Ejemplo 127: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(oxetan-3-ilmetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 168)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(oxetan-3-ilmetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 106 µmol, 1,00 eq), acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-il 2-(oxetan-3-ilo) (55,1 mg, 211 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-acetonitrilo]; gradiente: 32 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(oxetan-3-ilmetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 168** (20,00 mg, 30,1 µmol, 28,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,3 *m/z*.

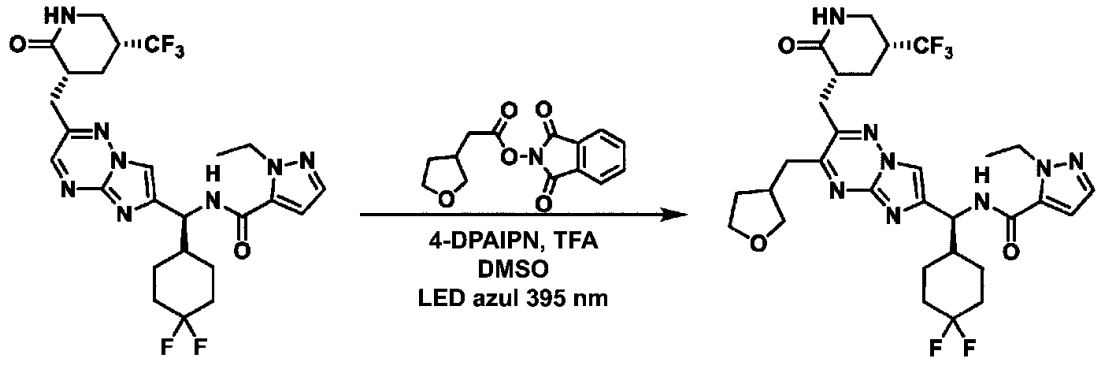
Ejemplo 128: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) propan-2-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 169)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(2-(tetrahidro- tetrahidro-*2H*-piran-4-il) propan-2-il) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq), 2-metil- 2-(tetrahidro-2-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) propanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (66,9 mg, 211 µmol, 2,00 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, éter de

petróleo:acetato de etilo) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(2- tetrahidro-*2H*-piran-4-il) propan-2-il) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 169** (7,11 mg, 8,40 µmol, 7,96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 695,4 *m/z*.

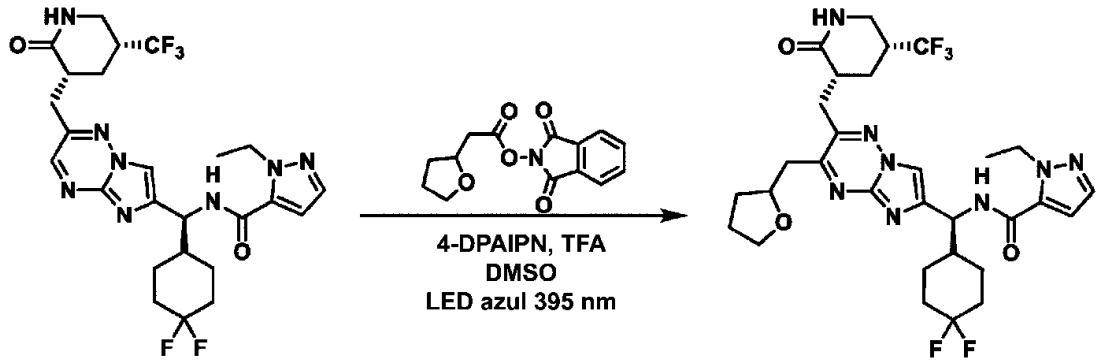
Ejemplo 129: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 170)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-

(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), 2-(tetrahidrofuran-3-il)acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (67,7 mg, 246 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 40 % - 60 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 170** (5,00 mg, 7,34 µmol, 5,96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 653,4 *m/z*.

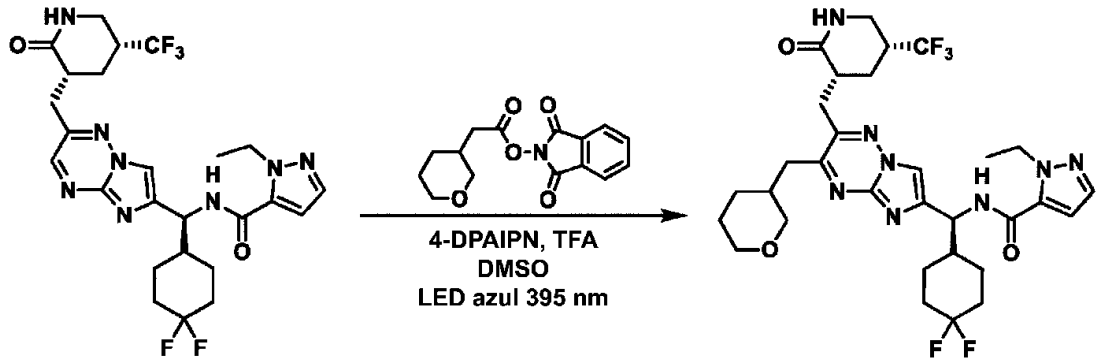
Ejemplo 130: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-2-il) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 171)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), 2-(tetrahidrofuran-2-il)acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (67,7 mg, 246 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 41 % - 71 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-2-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 171** (5,02 mg, 6,94 µmol, 9,63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 653,3 *m/z*.

Ejemplo 131: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-((tetrahidro-2H-

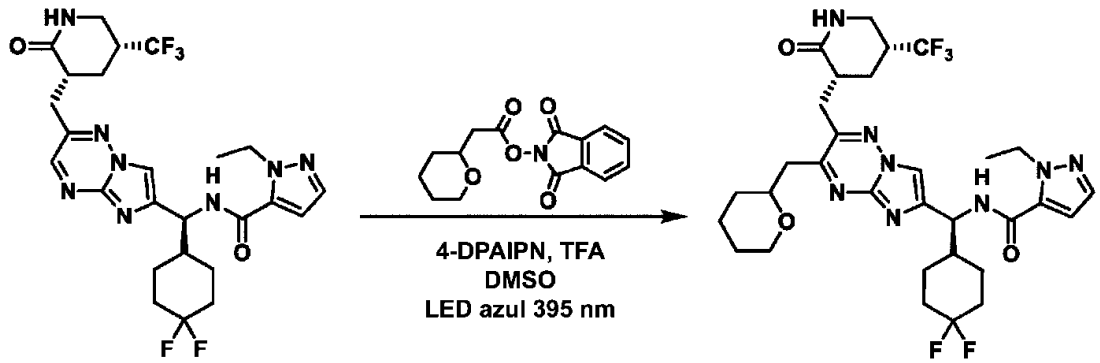
piran-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 213)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), 2-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (39,1 mg, 135 µmol, 1,10 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 42 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-((tetrahidro-*2H*-

piran-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 213** (18,0 mg, 26,9 µmol, 21,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

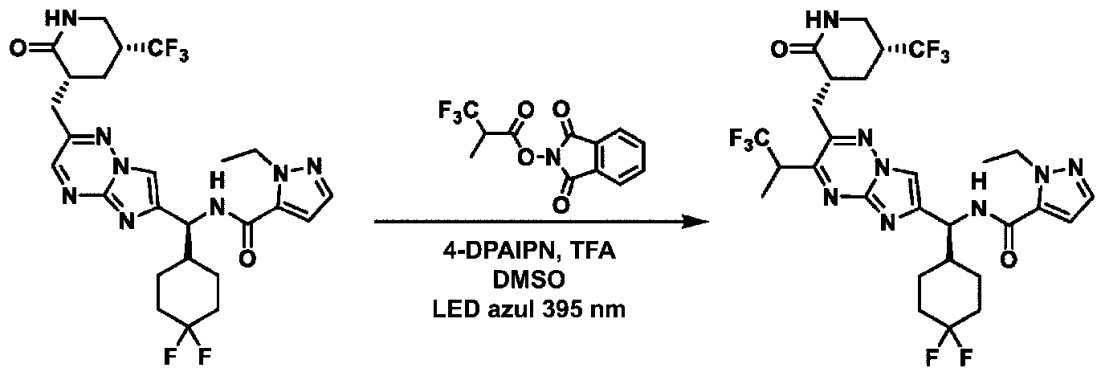
Ejemplo 132: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 172)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-2-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), 2-

(tetrahidro-*2H* -piran-2-il) acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (89,0 mg, 307 µmol, 2,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 45 % - 65 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-2-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 172** (42,56 mg, 63,2 µmol, 51,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 667,4 *m/z*.

Ejemplo 133: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 214, 174 y 175)



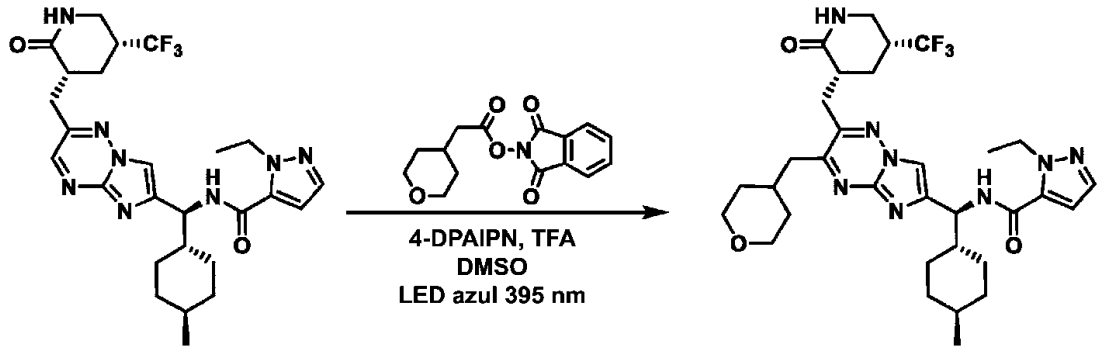
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq), 3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (121 mg, 422 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 38 % - 68 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 214** (40,0 mg, 60,2 µmol, 28,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 665,4 *m/z*.

El **Compuesto 174** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (8,89 mg, 10,09 µmol,

26,81 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 665,5 *m/z*.

El **Compuesto 175** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (11,79 mg, 14,2 µmol, 37,6 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 665,4 *m/z*.

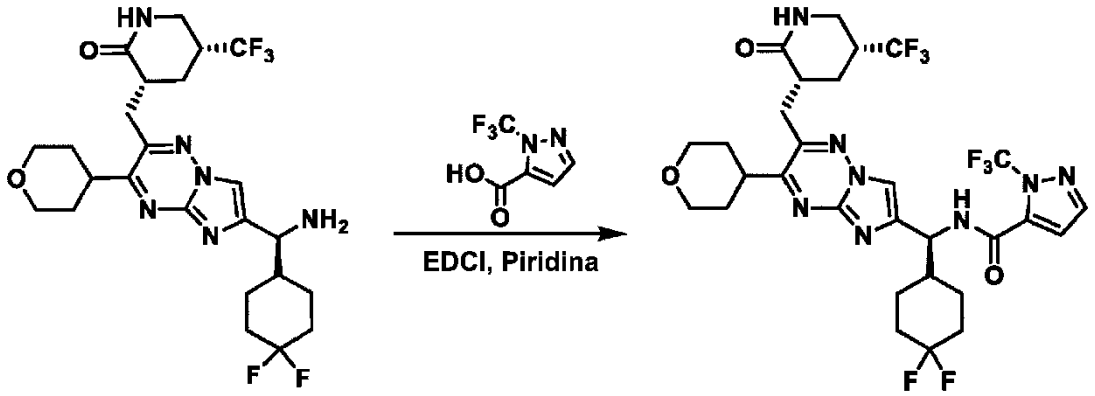
Ejemplo 134: Preparación de 1-etil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 179)



1-etil-*N*-((*1S*)-((1R,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se

sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 146 µmol, 1,00 eq), 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (84,7 mg, 293 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición de FA; columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 55 % - 85 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 179** (47,77 mg, 70,91 µmol, 48,45 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 645,3 *m/z*.

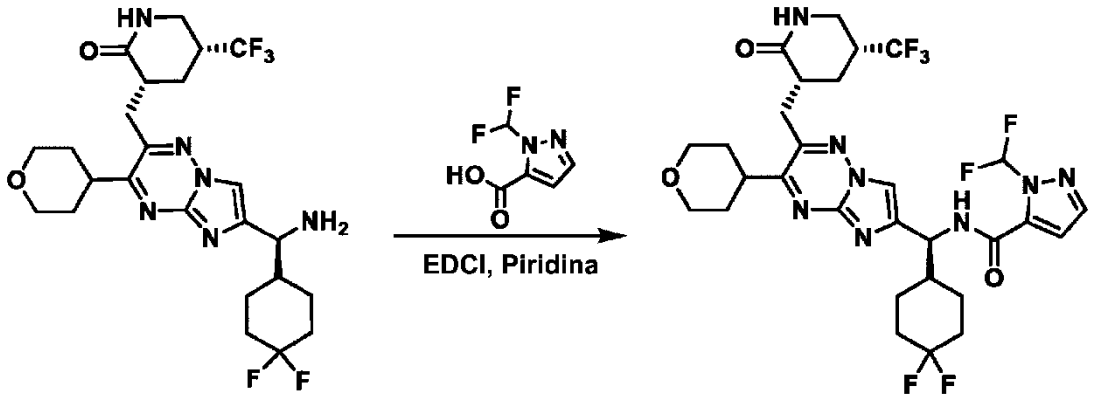
Ejemplo 135: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 184)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(trifluorometil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido-1-(trifluorometil)-*1H*-pirazol-5-carboxílico (20,3 mg, 113 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(trifluorometil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 184** (42,12 mg, 60,21 µmol, 63,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 693,3 *m/z*.

Ejemplo 136: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

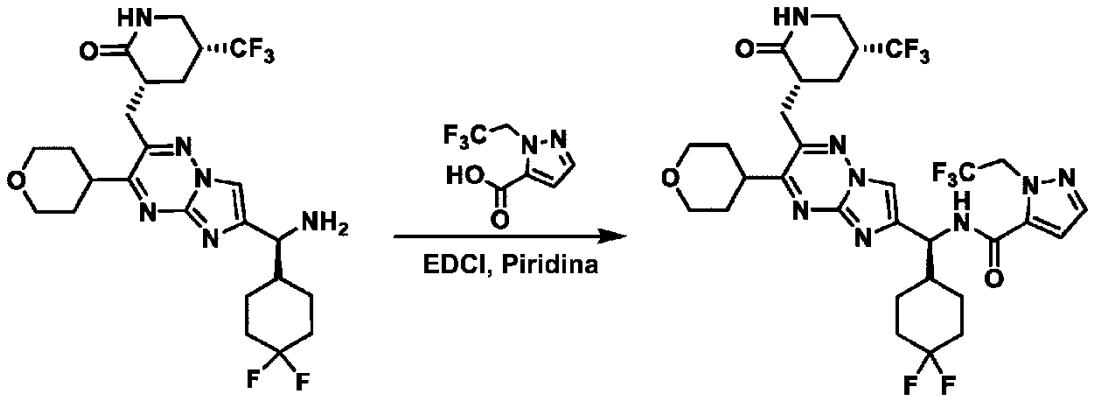
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 185)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(difluorometil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 1-(difluorometil)-*1H*-pirazol-5-carboxílico (22,9 mg, 141 µmol, 1,50 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(difluorometil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida,

Compuesto 185 (41,88 mg, 61,0 µmol, 64,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 675,3 *m/z*.

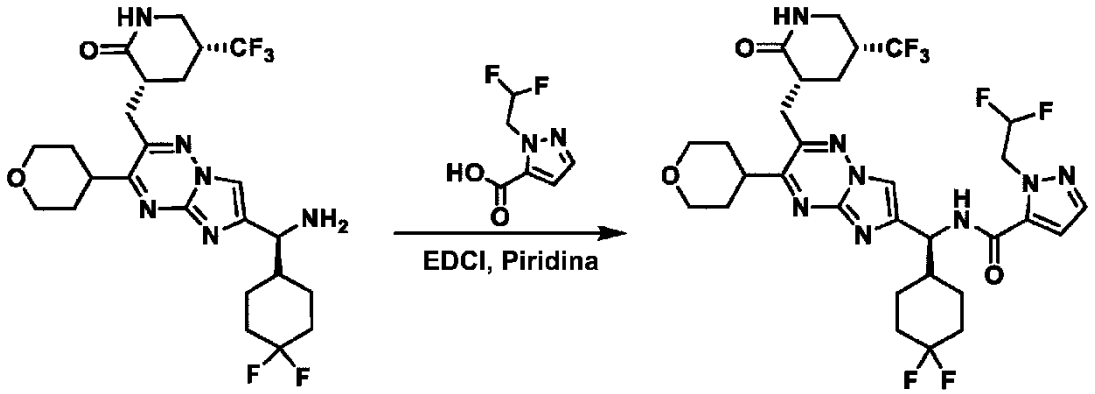
Ejemplo 137: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 186)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-*1H-pirazol*-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (45,0 mg, 84,8 µmol, 1,00 eq), ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxílico (19,7 mg, 101 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC

preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 186** (44,39 mg, 62,1 µmol, 73,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 707,3 *m/z*.

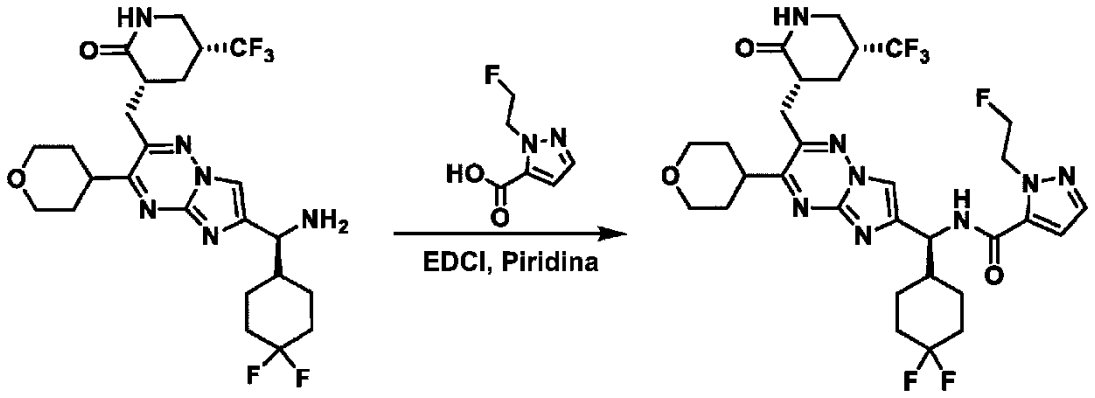
Ejemplo 138: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 187)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2,2-difluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-

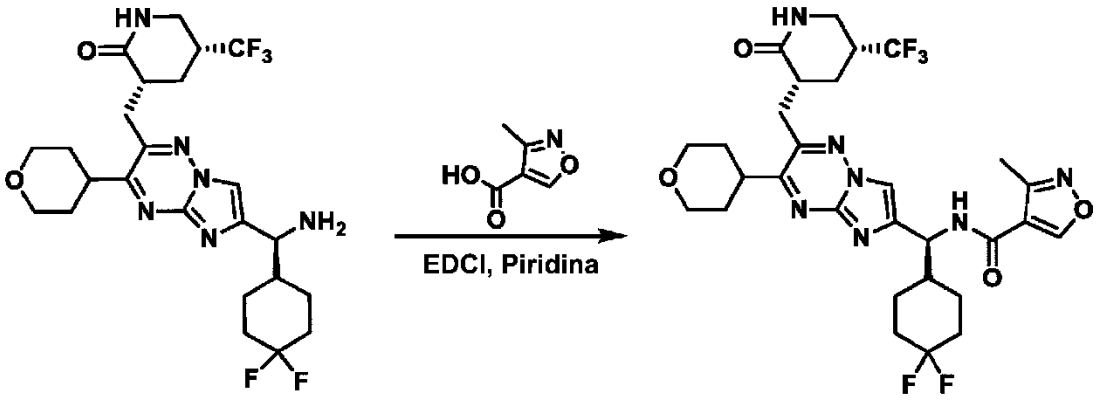
(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (45,0 mg, 84,8 µmol, 1,00 eq), ácido 1-(2,2-difluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxílico (17,9 mg, 101 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2,2-difluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 187** (47,59 mg, 68,6 µmol, 80,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 689,3 *m/z*.

Ejemplo 139: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 188)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-fluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (45,0 mg, 84,8 µmol, 1,00 eq), ácido 1-(2-fluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxílico (16,1 mg, 101 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-fluoroetil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 188** (41,26 mg, 61,0 µmol, 72,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 671,2 *m/z*.

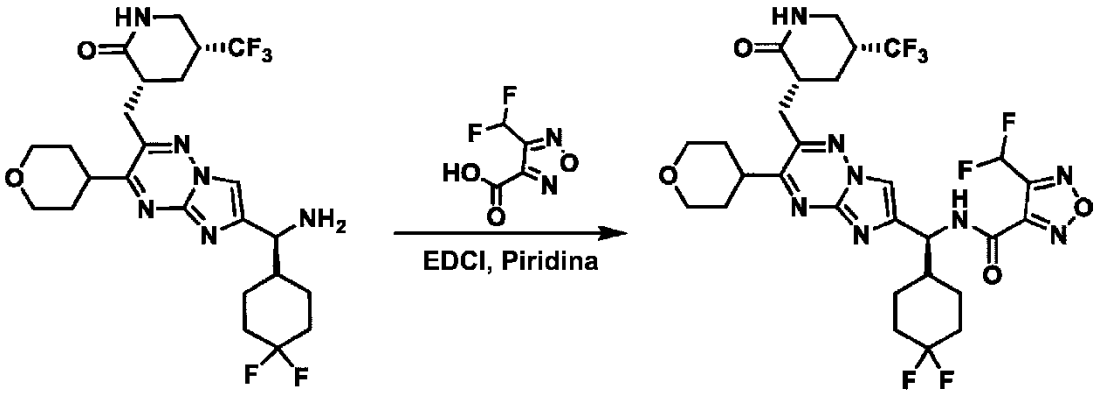
Ejemplo 140: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Compuesto 189)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (45,0 mg, 84,8 µmol, 1,00 eq), ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (11,8 mg, 93,3 µmol, 1,10 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida, **Compuesto 189** (49,78 mg, 77,5 µmol, 91,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 640,2 *m/z*.

Ejemplo 141: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

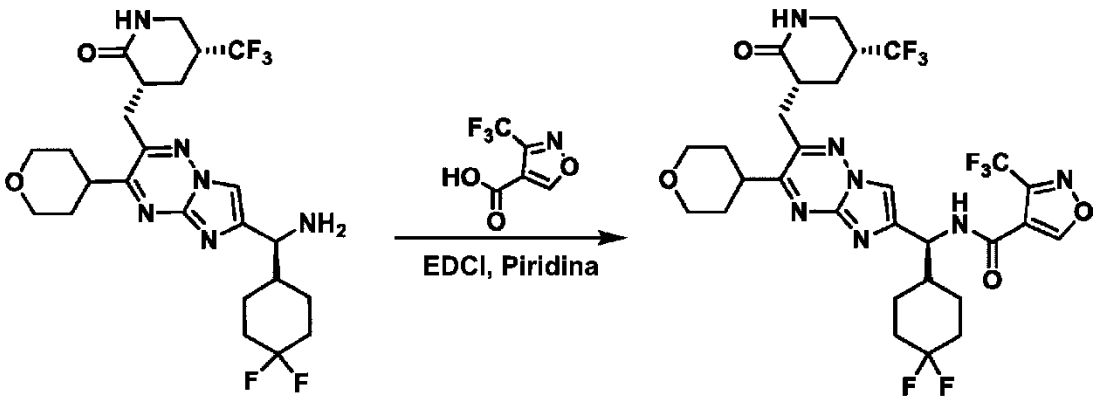
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 190)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), ácido 4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (14,8 mg, 90,4 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-

piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(difluorometil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida, **Compuesto 190** (28,09 mg, 40,4 µmol, 53,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 677,4 *m/z*.

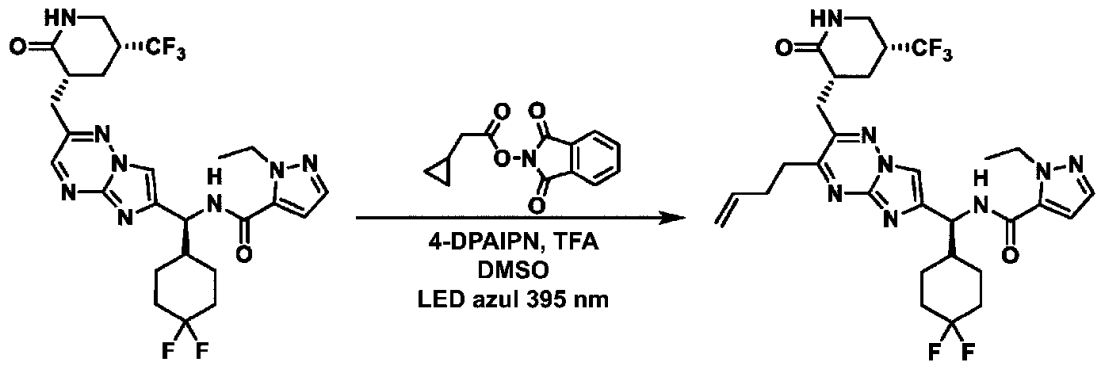
Ejemplo 142: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxamida (Compuesto 191)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 3-(trifluorometil)isoxazol-4-

carboxílico (20,4 mg, 113 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo- 5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metilo)-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida, **Compuesto 191** (50,0 mg, 71,3 µmol, 75,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 694,3 *m/z*.

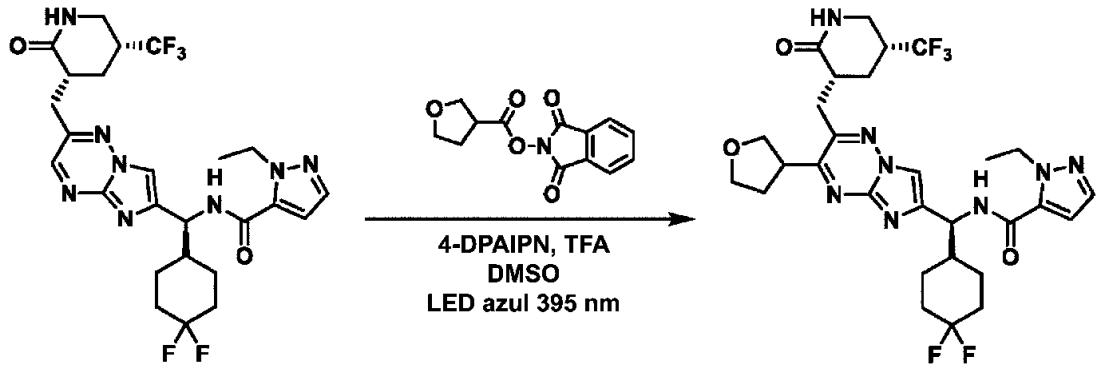
Ejemplo 143: Preparación de N-((1S)-(3-(but-3-en-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 215)



N-((*1S*)-(*3*-(but-3-en-1-il)-2-((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-

difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq), 2-ciclopropiloacetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (51,8 mg, 211 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 43 % - 63 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(3-(but-3-en-1-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 215** (33,8 mg, 54,3 µmol, 51,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 623,5 *m/z*.

Ejemplo 144: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 61 y 62)

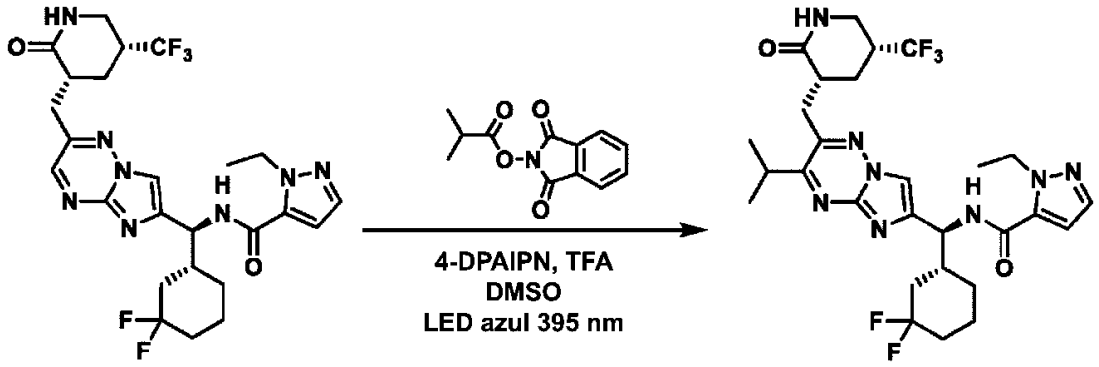


N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-isopropil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3 dioxoisoindolin-2-ilo (2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,4 *m/z*.

El **Compuesto 61** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (28,8 mg, 39,1 µmol, 31,2 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,4 *m/z*.

El **Compuesto 62** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (29,6 mg, 39,1 µmol, 31,2 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 639,4 *m/z*.

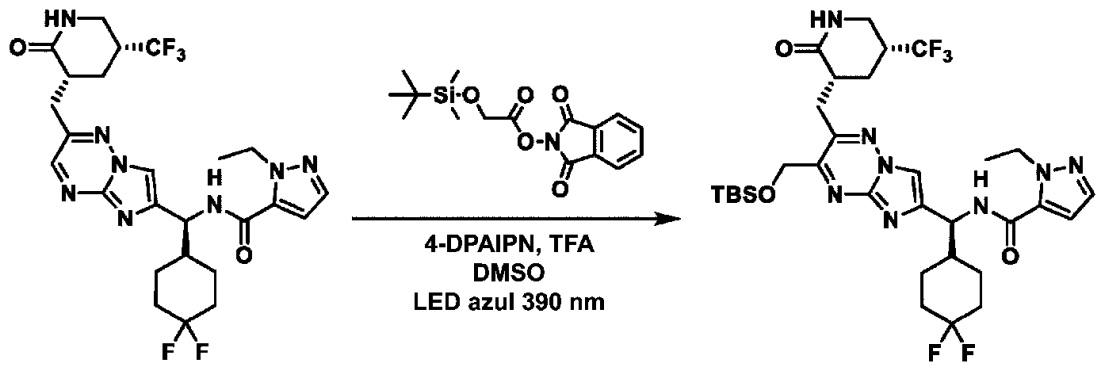
Ejemplo 145: Preparación de N-((1S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-isopropil- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 206)



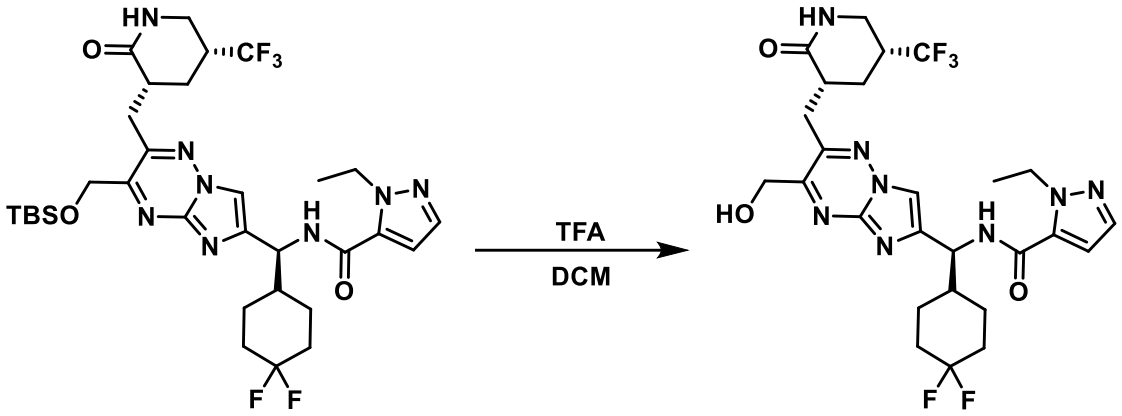
N-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 140 µmol, 1,00 eq), isobutirato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (65,6 mg, 281 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm, 10um; fase móvil: [agua (FA)-acetonitrilo]; gradiente: 42 % - 72 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 206** (46,85 mg, 73,1 µmol, 51,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 611,4 *m/z*.

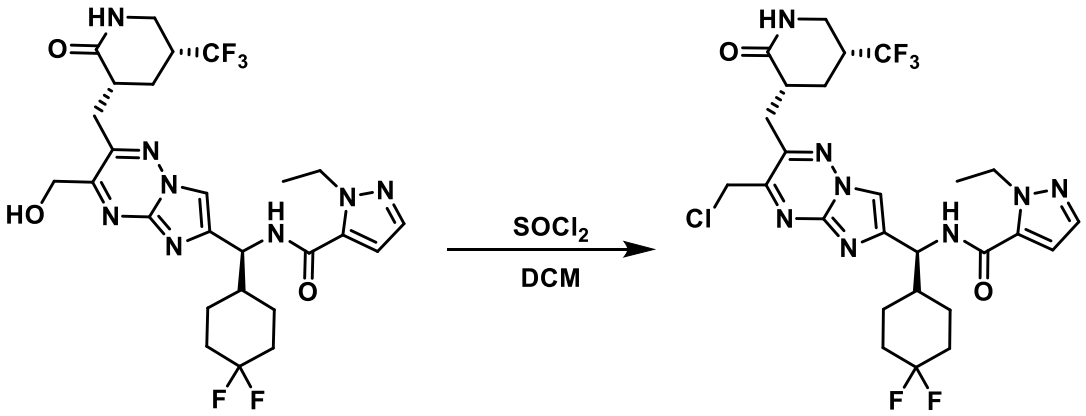
Ejemplo 146: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(morfolinometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 142)



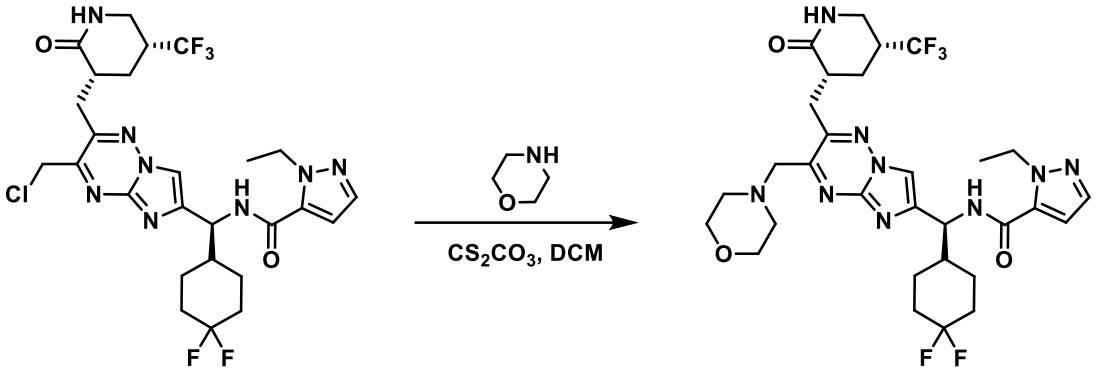
N-((*1S*)-(3-((((terc-butildimetilsilil) oxi) metil)-2-(((*3R,5R*)-*2*-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq), 2-(terc-butildimetilsilil)oxi) acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (118 mg, 351 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición neutra; columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-acetonitrilo]; gradiente: 55 % - 85 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, 42,0 µmol, 23,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 713,3 *m/z*.



A una solución de *N*-((*1S*)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 112 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió TFA (767 mg, 6,73 mmol, 0,500 ml, 59,9 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas. El pH de la reacción se ajustó a 8 con $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre hidrogenocarbonato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol) para producir *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(hidroximetil)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 83,5 µmol, 74,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 599,3 *m/z*.



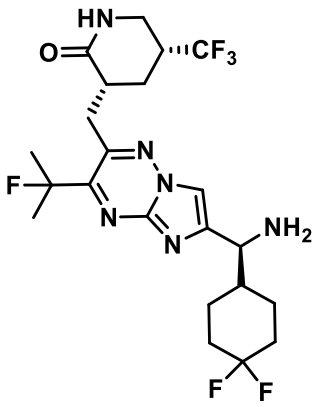
A una solución de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(hidroximetil)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 83,5 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (0,50 ml) se le añadió $SOCl_2$ (29,8 mg, 250 µmol, 18,2 µL, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La reacción se concentró a presión reducida para producir *N*-((*S*)-(3-(clorometil)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 77,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 617,3 *m/z*.



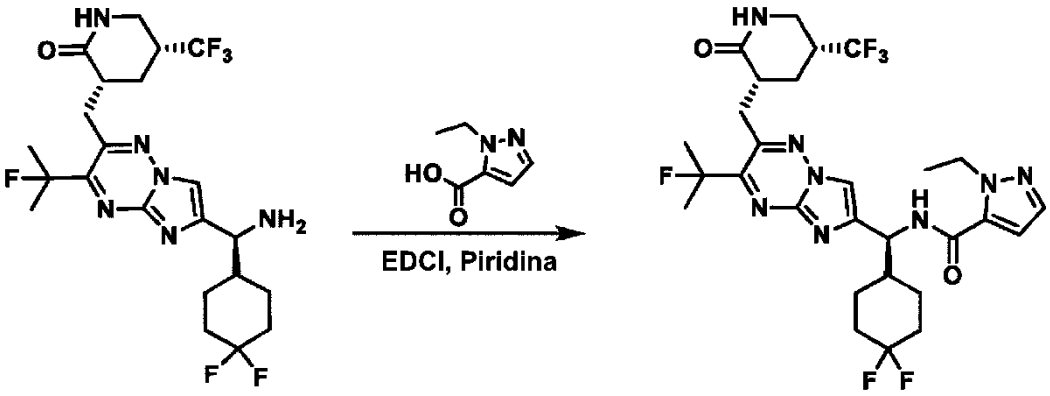
A una solución de *N*-((*S*)-(3-(clorometil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se añadió morfolina (33,8 mg, 388 µmol, 34,2 µl, 6,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para producir *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(morfolinometil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 142** (23,69 mg, 34,0 µmol, 52,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ = 668,4 *m/z*.

Ejemplo 147: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 216)



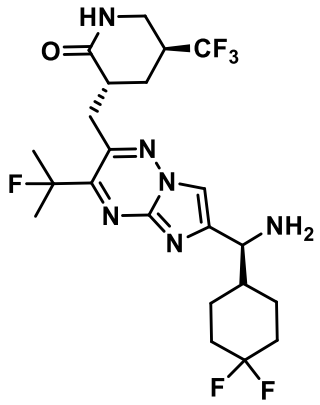
(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y 2-fluoro-2-metilpropanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y el Procedimiento general 5, usando bencilo ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato.



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R,5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (34,0 mg, 67,1 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (16,0 mg, 114,1 µmol, 1,70 eq) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-

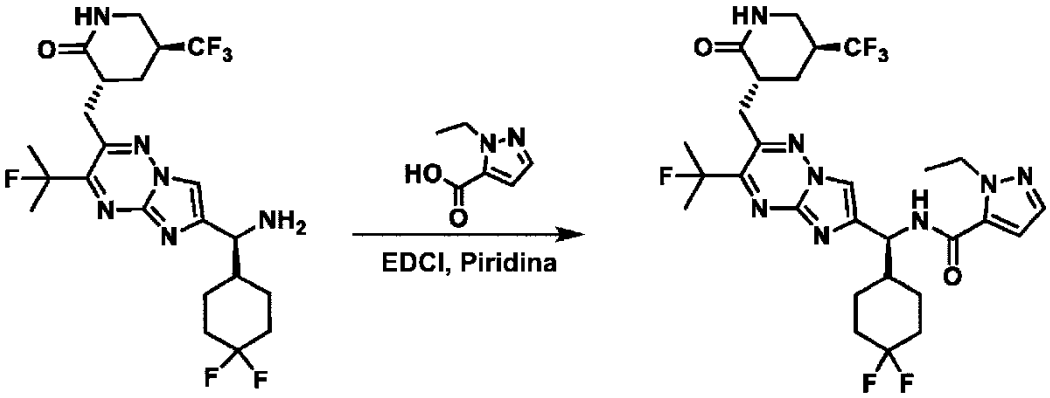
carboxamida, **Compuesto 216** (9,45 mg, 14,3 µmol, 21,27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 629,3 *m/z*.

Ejemplo 148: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 161)



(*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5S*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y 2-fluoro-

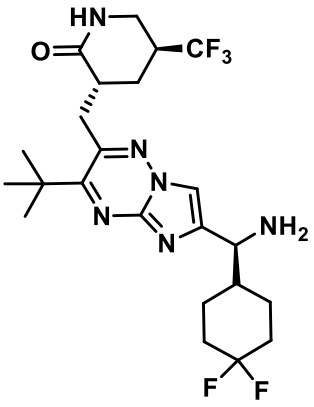
2-metilpropanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y el Procedimiento general 5, usando bencilo ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato.



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (25,0 mg, 49,4 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (11,8 mg, 83,9 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30

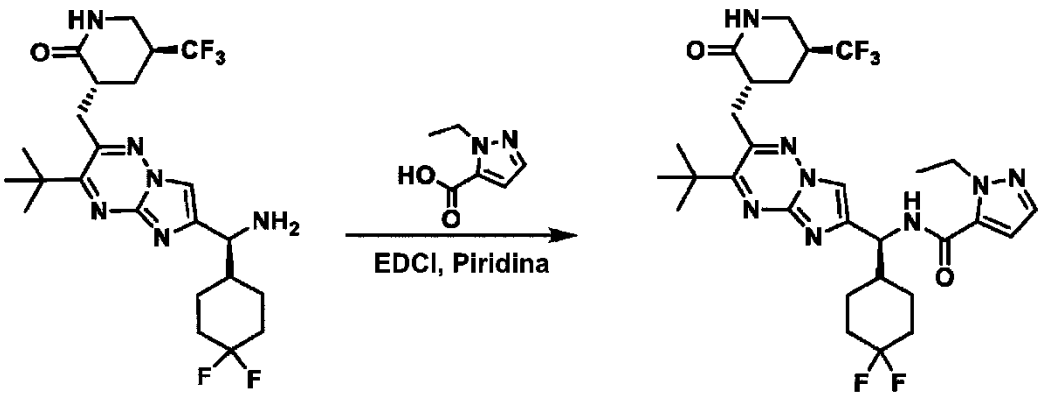
minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R,5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 161** (3,8 mg, 5,4 µmol, 11,02 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 629,3 *m/z*.

Ejemplo 149: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(terc-butil)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 156)



(*3R,5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(*terc*-butil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4] triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R,5S*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin- 6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-

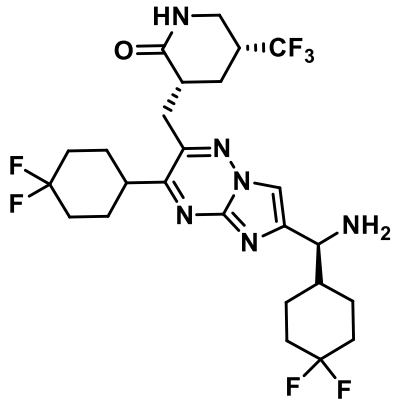
oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y pivalato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y el Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(*terc*-butil)-2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo [1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(*terc*-butil)-2-(((*3R,5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R,5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(*terc*-butil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (29,0 mg, 57,7 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (13,75 mg, 98,1 µmol, 1,70 eq) y se purificó

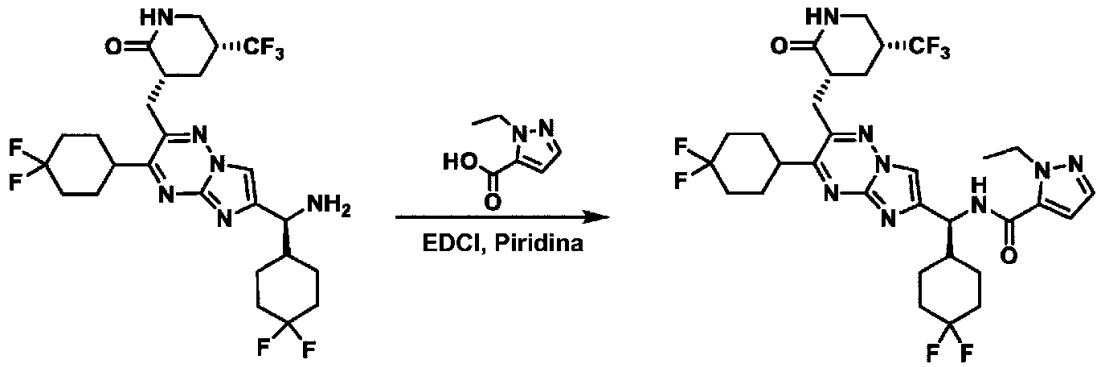
por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(*terc*-butil)-2-(((*3R,5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 156** (7,2 mg, 10,6 µmol, 18,38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 625,3 *m/z*.

Ejemplo 150: Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 182)



(*3R,5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R,5R*)-3-((3-amino-

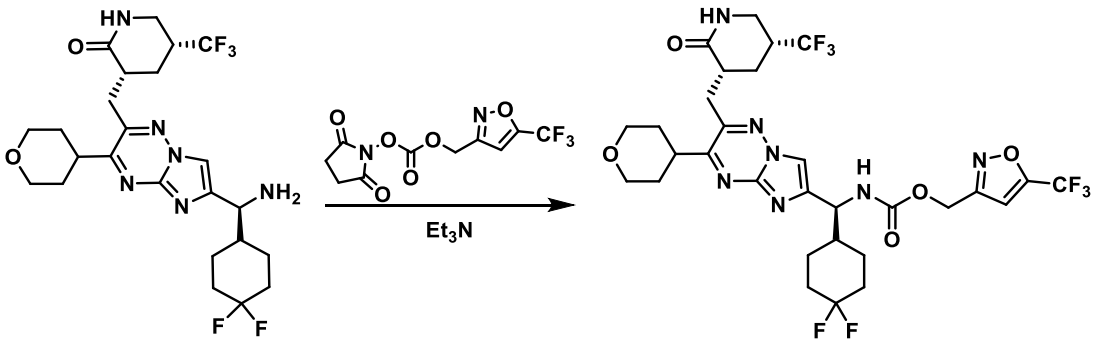
1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y 4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y el Procedimiento general 5, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con ((*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(4,4-

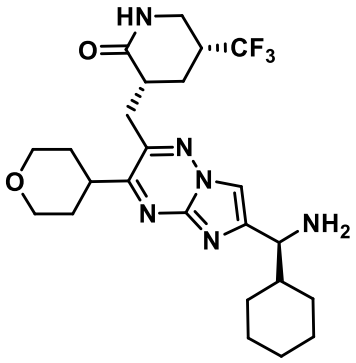
difluorociclohexil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (75,0 mg, 132,9 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (31,65 mg, 225,8 µmol, 1,70 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 182** (26,27 mg, 36,0 µmol, 27,07 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 687,3 *m/z*.

Ejemplo 151: Preparación de (5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metil((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato (Compuesto 183)

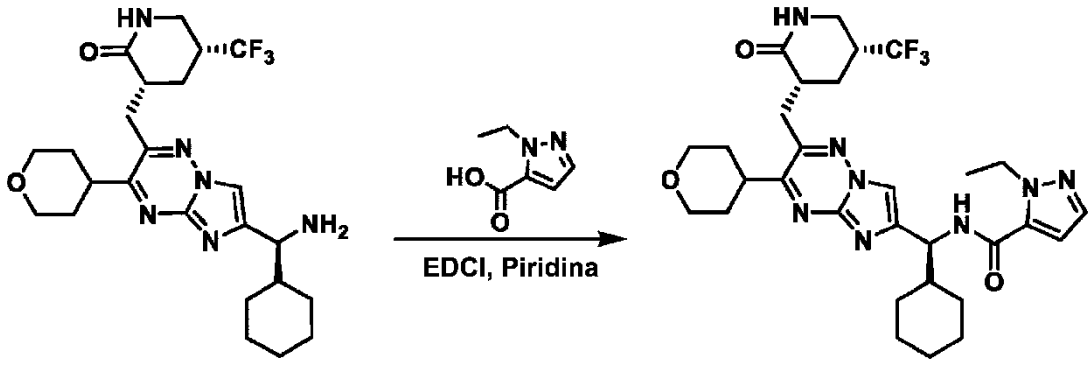


(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metil((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 75,4 µmol, 1,00 eq), (5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metil) carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (34,85 mg, 113,1 µmol, 1,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar (5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metil((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato, **Compuesto 183** (23,18 mg, 28,8 µmol, 38,24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 724,2 *m/z*.

Ejemplo 152: Preparación de N-((1S)-ciclohexil (2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 196)

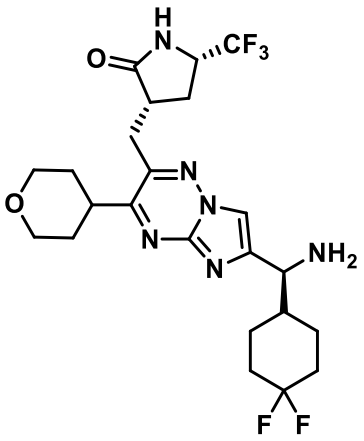


(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(ciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-*2H*). -piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y bencil (*S*)-(3-bromo-1-ciclohexil-2- oxopropil)carbamato, y Procedimiento general 4, usando ((*1S*)-ciclohexil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro -*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato.

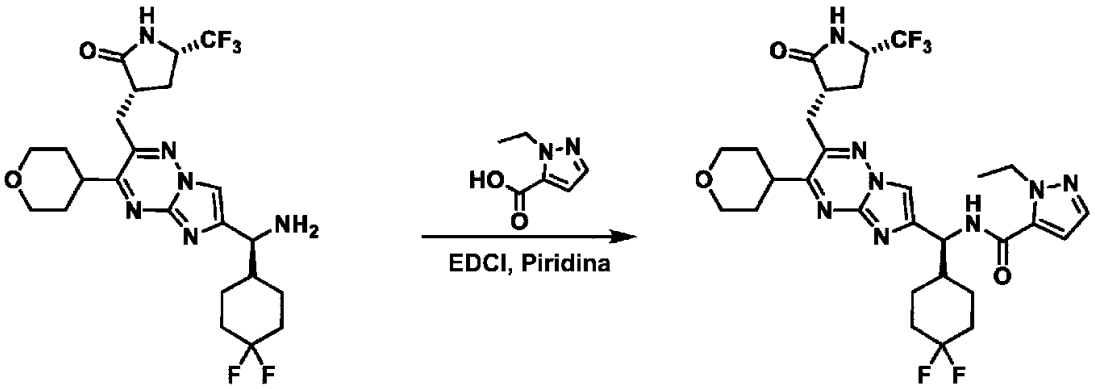


N-((*1S*)-ciclohexil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3 -((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triacina -2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (30,0 mg, 60,6 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (10,2 mg, 72,7 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para proporcionar *N*-((*1S*)-ciclohexil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5 - carboxamida, **Compuesto 196** (26,06 mg, 40,7 µmol, rendimiento 67,0 %) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 617,3 *m/z*.

Ejemplo 153: Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 151)

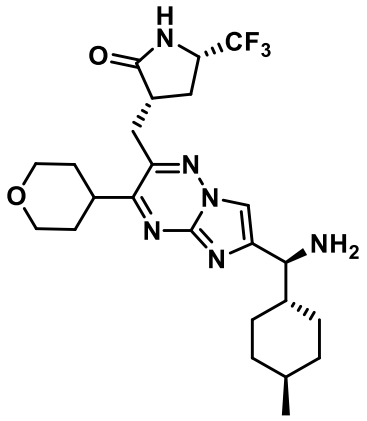


(*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5S*)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 4, usando ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato.



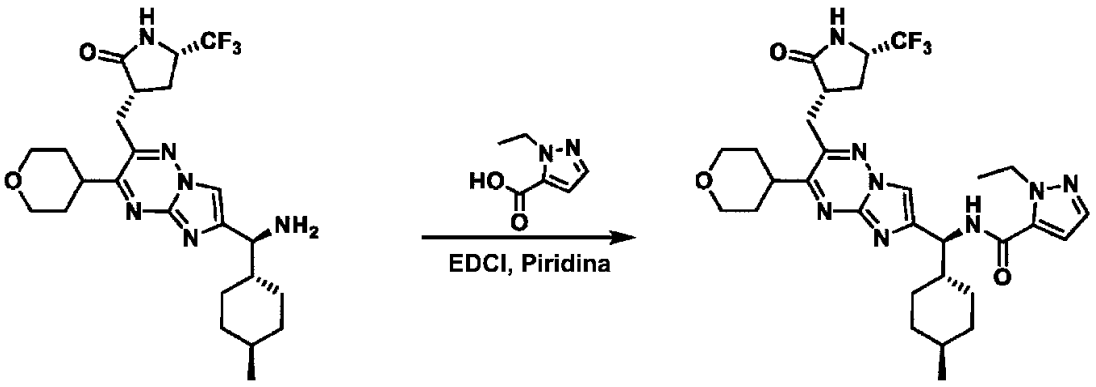
N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*- piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (70,0 mg, 135 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (22,7 mg, 162 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición neutra; columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-acetonitrilo]; gradiente: 27 % - 57 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil) pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 151** (21,93 mg, 33,45 µmol, 24,68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 639,4 *m/z*.

Ejemplo 154: Preparación de 1-etil-N-((S)-((1R,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 152)



(*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5S*)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona y ((*S*)-3-bromo-1-((*1R*,*4S*)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 4, usando ((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-

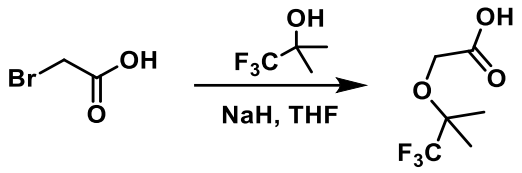
piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



1-Etil-*N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5S*)-3-((6-((*S*)-amino((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (60,0 mg, 121 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (51,0 mg, 363 µmol, 3,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (HCl)-acetonitrilo]; gradiente: 45 % - 75 % de B durante 9 minutos) para proporcionar 1-etil-*N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5S*)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-

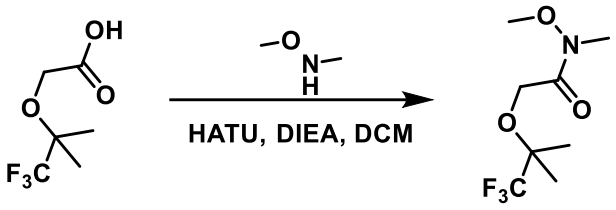
il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida, **Compuesto 152** (15,5 mg, 25,1 µmol, 20,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 617,4 *m/z*.

Ejemplo 155: Preparación de 1-etil-N-(1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4 -il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 159)

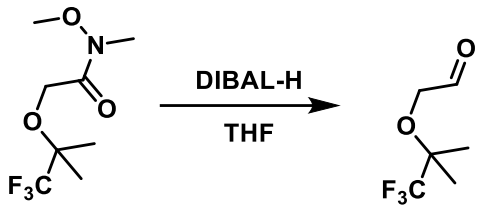


A una solución de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (38,4 g, 299 mmol, 32,8 ml, 1,00 eq) en THF (600 ml) se añadió NaH (23,9 g, 599 mmol, 60,0 % de pureza, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de ácido 2-bromoacético (50,0 g, 359 mmol, 25,8 ml, 1,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl a 0 °C, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100:

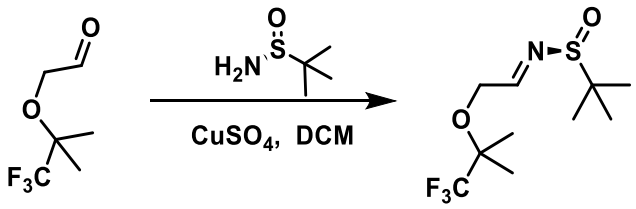
1 a 1: 1) para proporcionar ácido 2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)acético (34,0 g, 182 mmol, rendimiento del 60,9 %) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,4 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).



A una solución de ácido 2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)acético (32,0 g, 171 mmol, 1,00 eq), HATU (130 g, 343 mmol, 2,00 eq) y DIEA (88,8 g, 687 mmol, 119 ml, 4,00 eq) en CH_2Cl_2 (600 ml) se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (20,1 g, 206 mmol, 1,20 eq, sal de HCl) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 100: 1 a 1: 1) para proporcionar *N*-metoxi-*N*-metil-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)acetamida (27,0 g, 117 mmol, 68,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

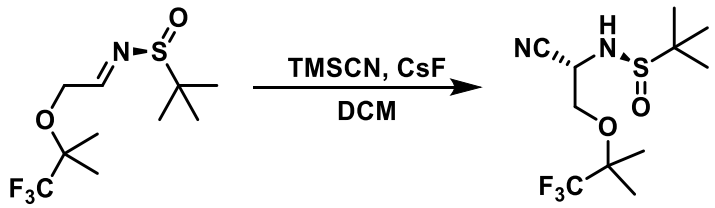


A una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)acetamida (27,0 g, 117 mmol, 1,00 eq) en THF (100 ml) se añadió DIBAL-H (1 M, 236 ml, 2,00 eq) a -75 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua a 0 °C, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) oxi)acetaldehído (22,0 g, crudo) como un aceite amarillo.



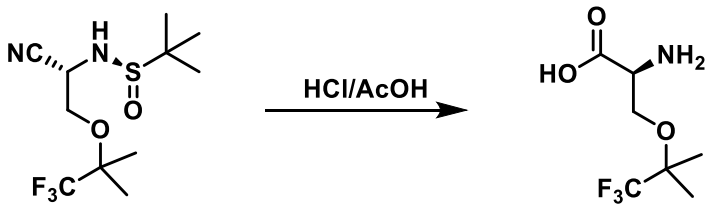
A una solución de 2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi) acetaldehído (22,0 g, 129 mmol, 1,00 eq) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (18,8 g, 155 mmol, 1,20 eq) en diclorometano (300 ml) se le añadió $CuSO_4$ (41,2 g, 258 mmol, 39,6 ml, 2,00 eq) a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1 00:1 a 1:1) para proporcionar ((*S*)-2-metil-*N* -(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi) etilideno)propano-2-sulfinamida (6,00 g, 18,6 mmol, 14,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,12 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ = 274,1 *m/z*.

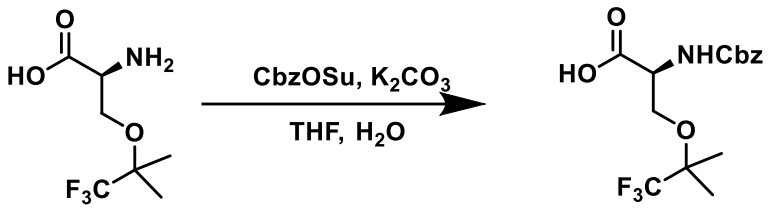


A una solución de (*S*)-2-metil-*N*-(2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) oxi)etilideno) propano-2-sulfinamida (5,00 g, 18,2 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (50,0 ml) se le añadió CsF (555 mg, 3,66 mmol, 135 µL, 0,200 eq), agua (659 mg, 36,5 mmol, 659 µL, 2,00 eq) y TMSCN (3,63 g, 36,5 mmol, 4,58 ml, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter de petróleo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio

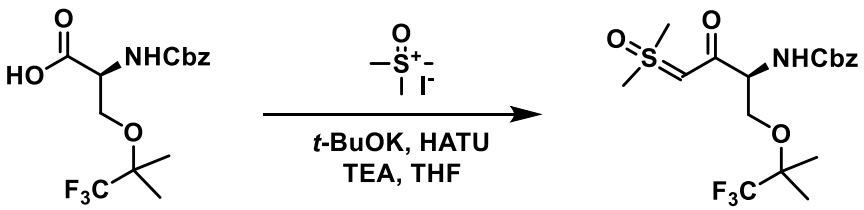
anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 a 1: 1) proporcionar (*R*)-N-((*S*)-1-ciano-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,00 g, 9,77 mmol, 53,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,27 (s, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 - 1,20 (m, 9H). LCMS $[M+H]^+$ = 301,1 *m/z*.



A una solución de (*R*)-N-((*S*)-1-ciano-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,00 g, 9,99 mmol, 1,00 eq) en ácido acético (15,7 g, 262 mmol, 15,0 ml, 26,2 eq) se le añadió HCl (12 M, 15,0 ml, 18,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir *O*-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-*L* -serina (2,50 g, 9,94 mmol, 99,4 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido marrón. LCMS $[M+H]^+$ = 282,4 *m/z*.



A una solución de *O*-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-*L*-serina (2,50 g, 9,94 mmol, 1,00 eq, sal de HCl), CbzOSu (2,48 g, 9,94 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (4,12 g, 29,8 mmol, 3,00 eq) en THF (15,0 ml) se añadió agua (15,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 a 1: 1) proporcionar *N*-(benciloxi)carbonil)-*O*-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-*L*-serina (2,50 g, 7,16 mmol, 72,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,57(s, 1H), 7,38-7,36(m, 5H), 5,67-5,64(m, 1H), 5,15-5,12(m, 2H), 4,57-4,55(m, 1H), 4,07-4,05(m, 1H), 3,82-3,79(m, 1H), 1,44-1,31 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 350,2 *m/z*.

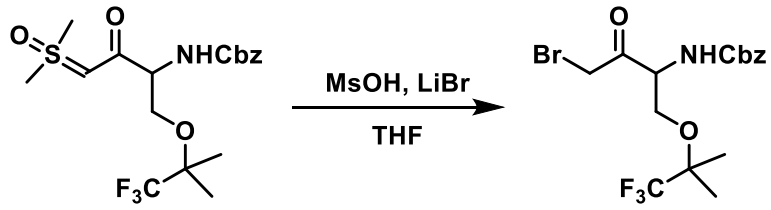


La preparación de la mezcla A: yoduro de trimetilsulfoxonio (4,44 g, 20,1 mmol, 3,00 eq) se añadió a una solución de t-BuOK (2,26 g, 20,1 mmol, 3,00 eq) en THF (30,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas bajo N_2. Después de ese tiempo, la solución se enfrió a 0 °C para obtener la mezcla A.

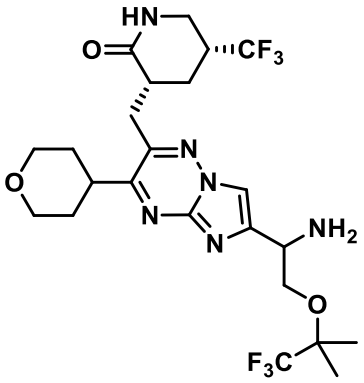
La preparación de la mezcla B: A una solución de *N*-((benciloxi)carbonil)-*O*-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-*L* -serina (2,35 g, 6,73 mmol, 1,00 eq) en THF (30,0 ml) se añadió TEA (1,36 g, 13,4 mmol, 1,87 ml, 2,00 eq) y HATU (5,12 g, 13,4 mmol, 2,00 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la suspensión se filtró y el filtrado se enfrió a 0 °C para obtener la mezcla B.

La mezcla B se añadió a la mezcla A a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: MeOH = 10:1) para proporcionar (*S*)-(4-(dimetil(oxo)-λ 6-sulfanilideno)-3-oxo-1-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)oxi)butan-2-il)carbamato de bencilo (850 mg,

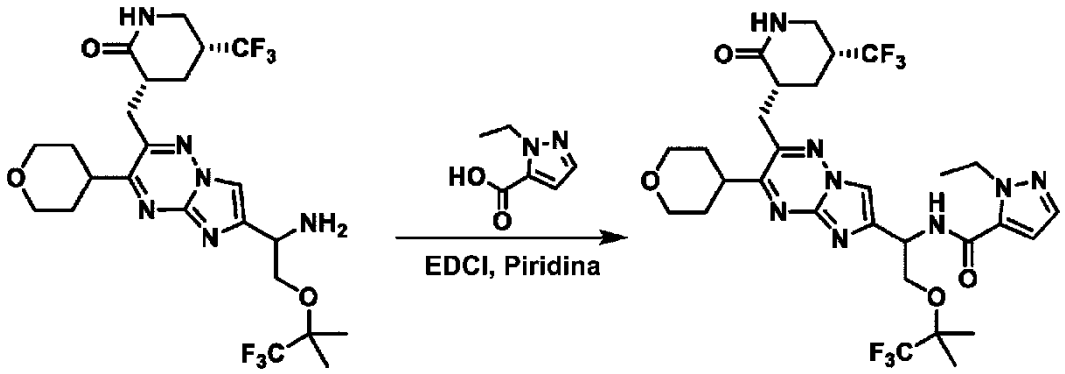
1,85 mmol, 27,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,33 (m, 5H), 5,72 - 5,70 (m, 1H), 5,11 - 5,10 (m, 2H), 4,24 - 4,22 (m, 1H), 3,90 - 3,87 (m, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 6H), 2,61 (s, 1H), 1,34 - 1,31 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 424,1 *m/z*.



A una solución de (4-(dimetil(oxo)-λ 6-sulfanilideno)-3-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)butan-2-il)carbamato de bencilo (600 mg, 1,42 mmol, 1,00 eq) en THF (5,00 ml) se le añadió LiBr (246 mg, 2,83 mmol, 71,1 µL, 2,00 eq) y MsOH (408 mg, 4,25 mmol, 303 µL, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (4-bromo-3-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)butan-2-il)carbamato de bencilo (600 mg, crudo) como un aceite negro.



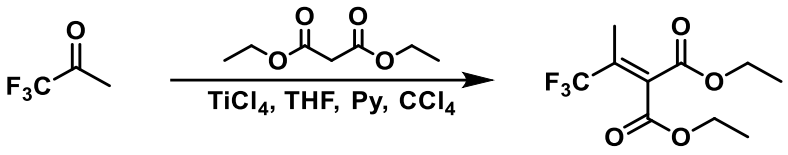
(*3R*,*5R*)-3-((6-(1-amino-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)-3-(tetrahidro-*2H*-pirano-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (4-bromo-3-oxo-1-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)butan-2-il)carbamato de bencilo, y el Procedimiento general 4, usando (1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)carbamato de bencilo



1-Etil-*N*-(1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-(1-amino-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) oxi)etil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2 -ona (23,3 mg, 166 µmol, 2,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (27,9 mg, 199,2 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para obtener proporcionar 1-etil-*N*-(1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4- il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)etil)-*1H* -pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, 44,4 µmol, 53,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 675,4 *m/z*. El **Compuesto 159 25201** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante

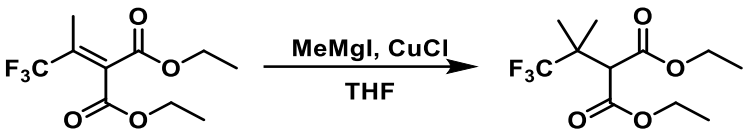
purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2 – CAN/EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática); (7,63 mg, 11,3 µmol, 25,4 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 675,4 *m/z*.

Ejemplo 156: Preparación de 1-etil-N-((1S)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil- 1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)pentil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 160 y 217)

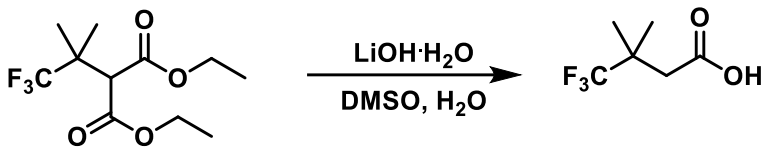


Una mezcla de THF (1080 ml) y CCl_4 (135 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con $TiCl_4$ (101 g, 535 mmol, 2,00 eq), después se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (30,0 g, 268 mmol, 24,0 ml, 1,00 eq) y malonato de dietilo (42,9 g, 268 mmol, 40,6 ml, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió piridina (90,0 ml) en THF (108 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un

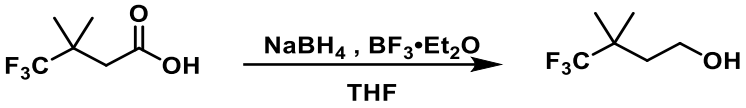
residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 100: 1 a 20: 1) producir 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno) malonato de dietilo como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,33 - 1,29 (m, 6H).



Una mezcla de CuCl (786 mg, 7,94 mmol, 190 µL, 0,0500 eq) y MeMgI (3 M, 78,7 ml, 1,50 eq) se agitó a 0 °C y se le añadió una solución de 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno) malonato de dietilo (40,0 g, 157 mmol, 1,00 eq) en THF (400 ml) y diclorometano (40,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) malonato de dietilo (30,0 g, 111 mmol, 70,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,33 - 1,29 (m, 6H). LCMS $[M+Na]^+$ = 293,1 *m/z*.

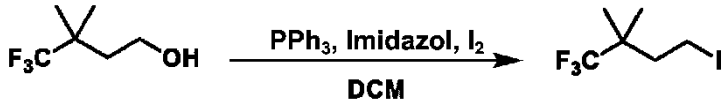


A una solución de 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) malonato de dietilo (30,0 g, 111 mmol, 1,00 eq) en DMSO (300 ml) y agua (3,00 ml) se le añadió LiOH•H_2O (23,3 g, 555 mmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 5 con HCl (1 M) y una extracción se realizó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (16,5 g, 97,0 mmol, 87,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 -12,4 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 1,22 (s, 1H).

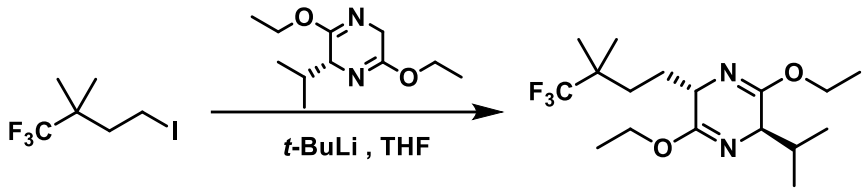


A una solución de ácido 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (14,0 g, 82,3 mmol, 1,00 eq) en THF (140 ml) se añadió $NaBH_4$ (3,43 g, 90,7 mmol, 1,10 eq) a 0 °C seguido de $BF_3.Et_2O$ (11,7 g, 82,3 mmol, 10,1 ml, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de

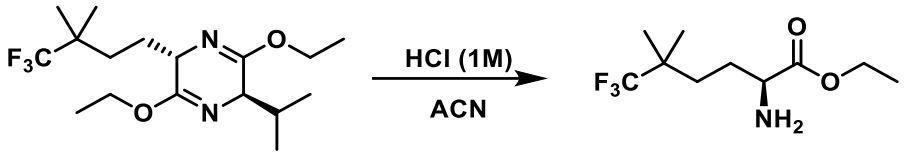
NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutan-1-ol (12,0 g, 76,9 mmol, 93,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.



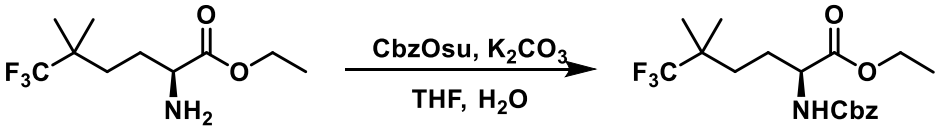
A una solución de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutan-1-ol (12,0 g, 76,9 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (300 ml) se le añadió $PPh3_3$ (32,3 g, 123 mmol, 1,60 eq) e imidazol (6,80 g, 99,9 mmol, 1,30 eq) y se enfrió hasta 0 °C, después se añadió I_2 (31,2 g, 123 mmol, 24,8 ml, 1,60 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, después se extrajeron con diclorometano y se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante recristalización a partir de éter de petróleo a 20 °C para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-yodo-2,2-dimetilbutano (7,00 g, 26,3 mmol, 34,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,21 - 2,17 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).



A una solución de (*R*)-3,6-dietoxi-2-isopropil-2,5-dihidropirazina (6,70 g, 31,6 mmol, 1,20 eq) en THF (70,0 ml) se le añadió *t*-BuLi (1,3 M, 24,3 ml, 1,20 eq) a -78 °C y se agitó durante 1 hora, después se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-4-yodo-2,2-dimetilbutano (7,00 g, 26,3 mmol, 1,00 eq) en THF (50,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 a 10: 1) proporcionar (*2R,5S*)-3,6-dietoxi-2-isopropil-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidropirazina (3,80 g, 10,8 mmol, 41,2 % de rendimiento) un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ,18 - 4,10 (m, 4H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,36 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,43 - 1,39 (m, 1H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 351,4 *m/z*.

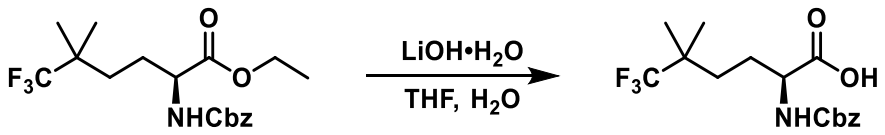


A una solución de (*2R,5S*)-3,6-dietoxi-2-isopropil-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidropirazina (3,80 g, 10,8 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (40,0 ml) se le añadió HCl (1M) (1 M, 35,0 ml, 3,23 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (*S*)-2-amino-6,6,6-trifluoro-5,5-dimetilhexanoato de etilo (2,50 g, 10,4 mmol, 95,56 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

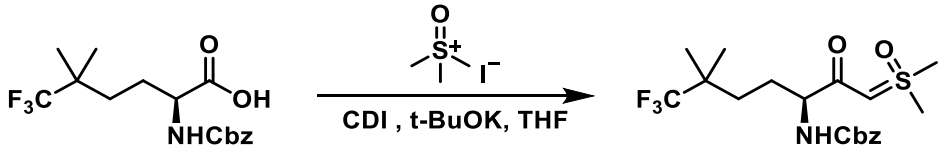


A una solución de etilo (S)-2-amino-6,6,6-trifluoro-5,5-dimetilhexanoato (2,50 g, 10,4 mmol, 1,00 eq), CbzOSu (2,84 g, 11,4 mmol, 1,10 eq) en THF (40,0 ml) y agua (40,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,30 g, 31,1 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1 00:1 a 3:1) para proporcionar etil (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6,6,6-trifluoro-5,5-dimetilhexanoato (2,10 g, 5,59 mmol, 53,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS $[M+H]^+$ = 376,2 *m/z*.



A una solución de etil (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6,6,6-trifluoro-5,5-dimetilhexanoato (2,00 g, 5,33 mmol, 1,00 eq) en THF (20,0 ml) y agua (3,00 ml) se le añadió LiOH•H2O (440 mg, 18,4 mmol, 3,45 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. El pH se ajustó a 4 con HCl (1M), después se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6,6,6-trifluoro-5,5-dimetilhexanoico (1,60 g, 4,61 mmol, 86,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

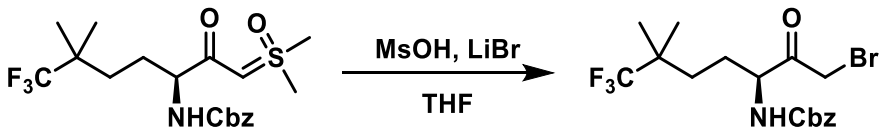


La preparación de la mezcla A: yoduro de trimetilsulfoxonio (1,62 g, 7,37 mmol, 1,60 eq) se le añadió a una solución de t-BuOK (1 M, 6,91 ml, 1,50 eq) en THF (30,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora bajo N_2. Después de ese tiempo, la solución se enfrió a 0 °C para obtener la mezcla A.

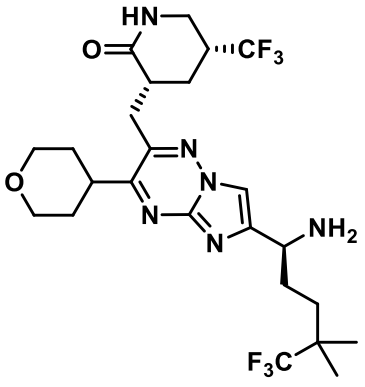
La preparación de la mezcla B: A una solución de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6,6,6-trifluoro-5,5-dimetilhexanoico (1,60 g, 4,61 mmol, 1,00 eq) en THF (20,0 ml) se le añadió CDI (896 mg, 5,53 mmol, 1,20 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la suspensión se filtró y el filtrado se enfrió a 0 °C para obtener la mezcla B.

La mezcla B se añadió a la mezcla A a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa (condición de FA 0,1 %) para proporcionar (*S*)-(1-(dimetil(oxo)-λ 6-sulfanoilideno)-7,7,7-trifluoro-6,6-dimetIL-2-oxoheptan-3-il)carbamato de bencilo (1,20 g, 2,85 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,62

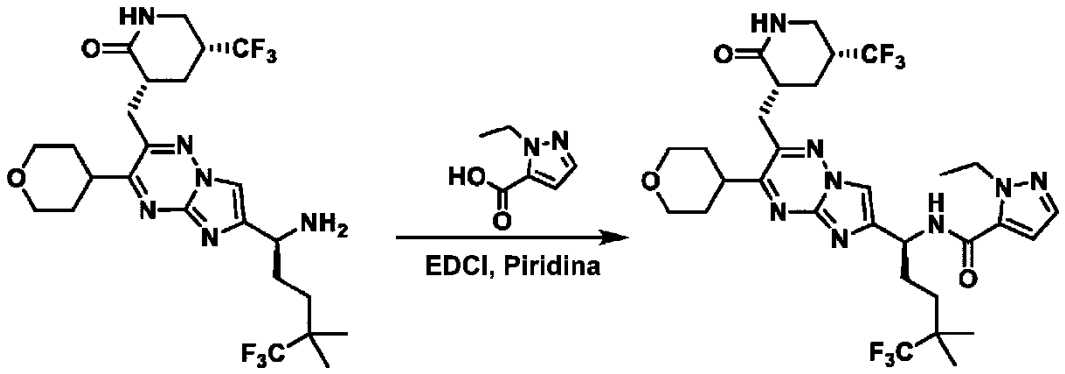
(d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 1H), 3,39 (s, 6H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,64 - 1,45 (m, 3H), 1,06 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 422,2 *m/z*.



A una solución de (*S*)-(1-(dimetil(oxo)-λ 6-sulfaneilideno)-7,7,7-trifluoro-6,6-dimetil-2-oxoheptan-3-il)carbamato de bencilo (150 mg, 356 µmol, 1,00 eq) en THF (5,00 ml) se le añadió LiBr (46,4 mg, 534 µmol, 13,4 µL, 1,50 eq) y MsOH (51,3 mg, 534 µmol, 38,1 µL, 1,50 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (*S*)-(1-bromo-7,7,7-trifluoro-6,6-dimetIL-2-oxoheptan-3-il)carbamato de bencilo (200 mg, crudo) como un sólido amarillo.



(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-1-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo [1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 3, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(1-bromo-7,7,7-trifluoro-6,6-dimetil-2-oxoheptan-3-il)carbamato de bencilo, y Procedimiento general 4, usando ((*S*)-5,5,5-trifluoro- 4,4-dimetil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)pentil)carbamato de bencilo.



1-Etil-*N*-((*1S*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3 -il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)pentil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con ((*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-1-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentil)-3-(tetrahidro- *2H*-piran-

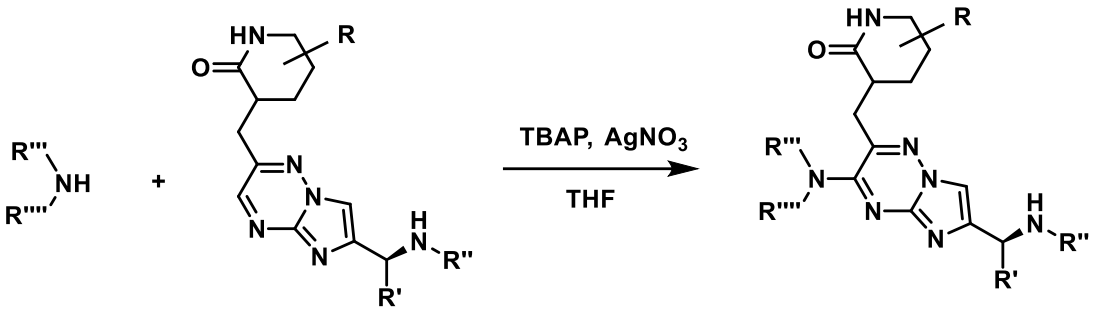
4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 90,8 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (19,1 mg, 136 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) para proporcionar 1-etil-*N*-((*1S*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)pentil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (45,0 mg, 66,9 µmol, 73,7 % rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 673,4 *m/z*.

El **Compuesto 160** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (21,4 mg, 29,0 µmol, 55,7 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 673,3 *m/z*.

El **Compuesto 217** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (33,2 mg, 48,7 µmol, 93,5 % de rendimiento) y se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 673,4 *m/z*.

Ejemplo 157: Procedimiento general 14

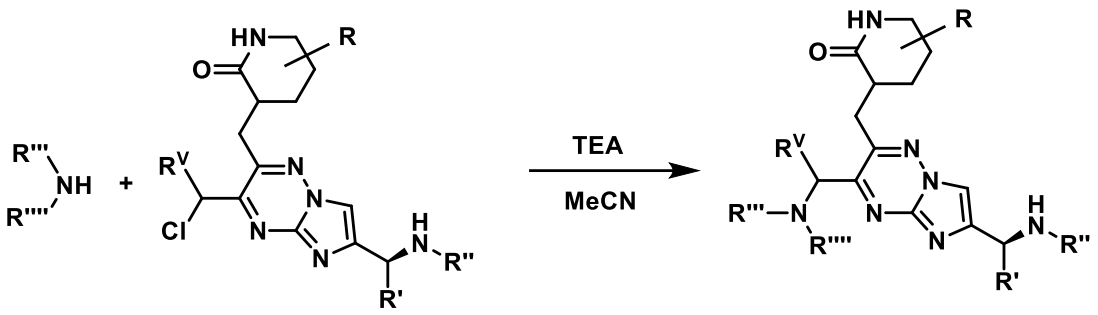
Procedimiento general 14



A una solución de derivado de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina (1,00 eq) y amina (10,0-20,0 eq) en THF (0,05-0,2 M) a 0 °C se le añadió $AgNO_3$ (2,00 eq) y permanganato de tetrabutilamonio (TBAP, 2,00 eq). La reacción se agitó a 25 °C hasta la culminación. Después la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna, TLC preparatoria, y/o HPLC preparatoria, seguido opcionalmente por tratamiento básico (para base libre), proporcionó el derivado de 7-(amino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina correspondiente.

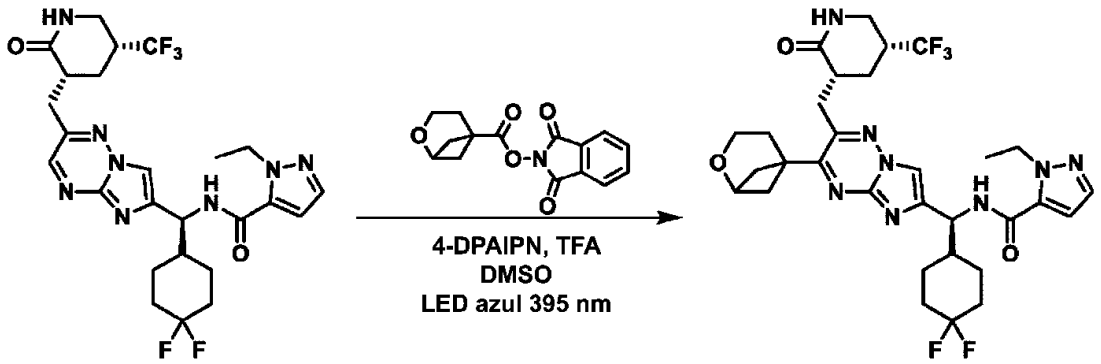
Ejemplo 158. Procedimiento general 15

Procedimiento general 15



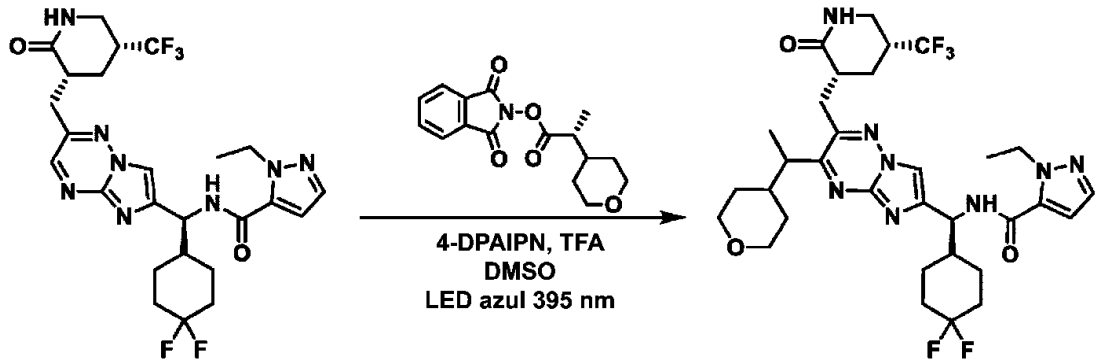
A una solución de amina (1,20-10,0 eq) y cloruro bencílico (1,00 eq) en MeCN o DMF o DCM se le añadió opcionalmente TEA o DIEA (2,00-3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25-50 °C durante 1-8 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por TLC preparatoria, HPLC preparatoria y/o SFC para producir el derivado de amina bencílica deseada.

Ejemplo 159. Preparación de N-(S)-(3-(2-oxabiciclo [3.1.1]heptan-5-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 250)



N-((*S*)-(3-(2-oxabiciclo[3,1,1]heptan-5-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq), 2-oxabiciclo[3,1,1]heptano-5-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (36,3 mg, 126 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar *N*-((*S*)-(3-(2-oxabiciclo[3,1,1]heptan-5-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (27,7 mg, 40,0 µmol, 37,9 % de rendimiento, 95,9 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 160. N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il) etil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 251 y 252)



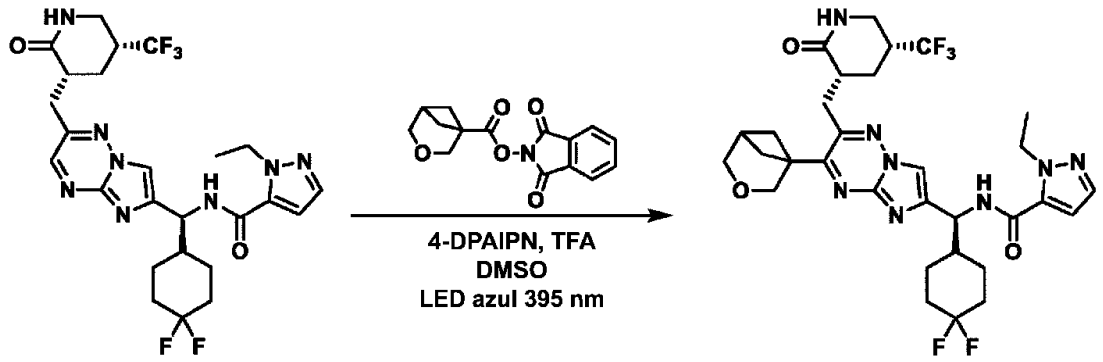
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(1-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)etil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (149 mg, 492 µmol, 2,00 eq), (*R*)-2-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)propanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (140 mg, 246 µmol, 1,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50 % -70 %

de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-*difluorociclohexil*)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(1-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)etil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (140 mg, 205 µmol, 83,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

El Compuesto 251 se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (34,7 mg, 49,5 µmol, 24,1 % de rendimiento, 97,0 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El Compuesto 252 se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (38,04 mg, 53,7 µmol, 26,1 % de rendimiento, 96,1 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

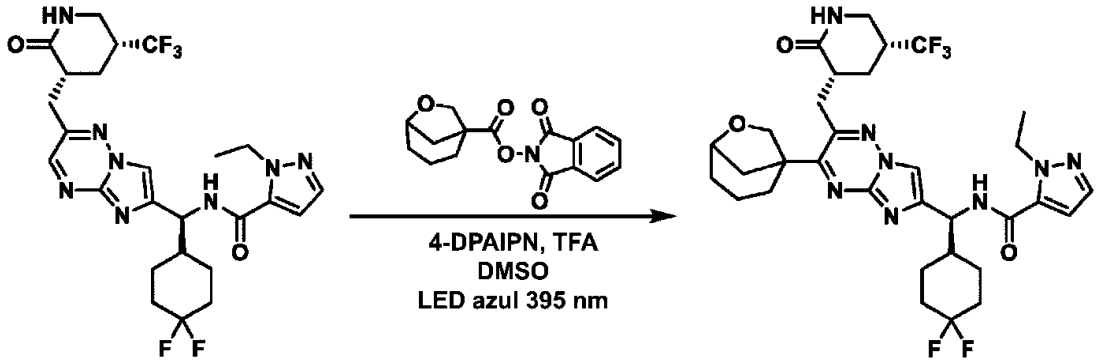
Ejemplo 161. Preparación de *N*-((*S*)-(3-(3-oxabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3 -il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 253)



N-((*S*)-(3-(3-oxabiciclo[3,1,1]heptan-1-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq),3-oxabiciclo[3,1,1]heptano-1-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (75,7 mg, 263 µmol, 2,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 40 % - 70 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(3-(3-oxabiciclo[3,1,1]heptan-1-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-

carboxamida (45,43 mg, 66,9 µmol, 63,4 % de rendimiento, 97,9 % de pureza) como un sólido blanco.

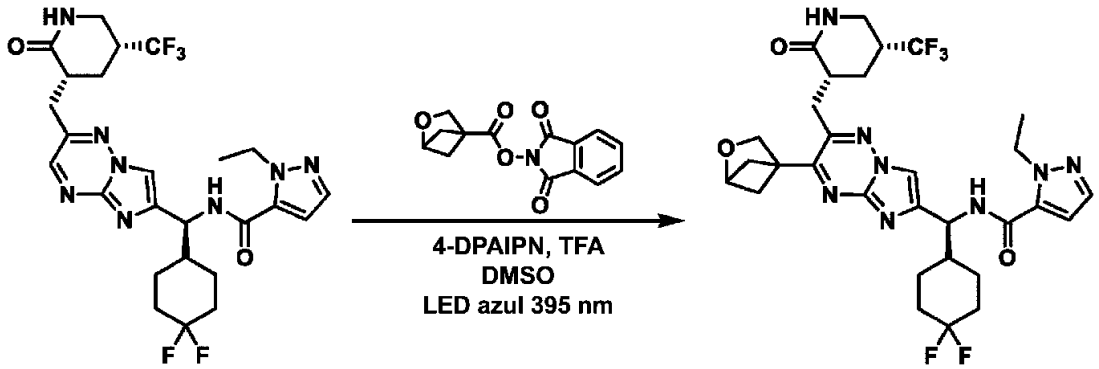
Ejemplo 162. Preparación de *N*-((*1S*)-(3-(6-oxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3 -il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 254)



N-((*1S*)-(3-(6-oxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 140 µmol, 1,00 eq), 6-oxabiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (84,7 mg, 281 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC

preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 43 % - 73 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(3-(6-oxabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (41,02 mg, 58,9 µmol, 41,9 % de rendimiento, 97,6 % de pureza) como un sólido blanco.

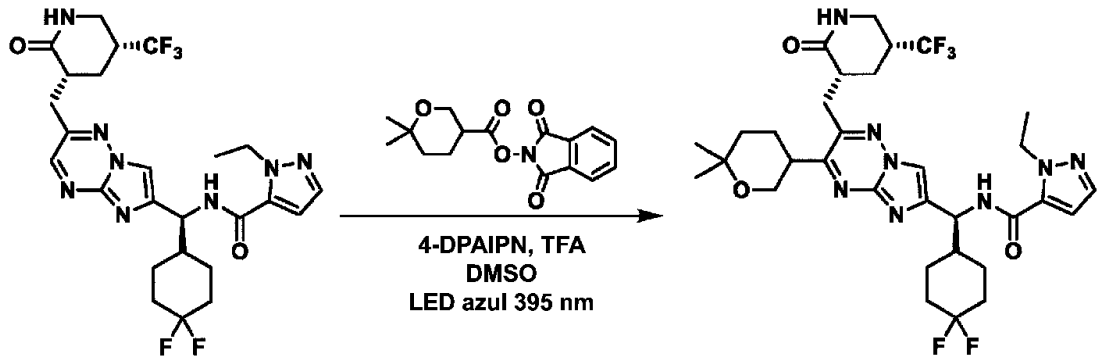
Ejemplo 163. Preparación de *N*-((*S*)-(3-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3 -il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 255)



N-((*S*)-(3-(2-oxabiciclo[2,1,1]hexan-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida

se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq), 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo 2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-4-carboxilato (72,0 mg, 263 µmol, 2,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 40 % - 60 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(3-(2-oxabiciclo[2,1,1]hexan-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (25,47 mg, 37,4 µmol, 35,4 % de rendimiento, 95,6 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 164. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(6,6-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 256 y 258)



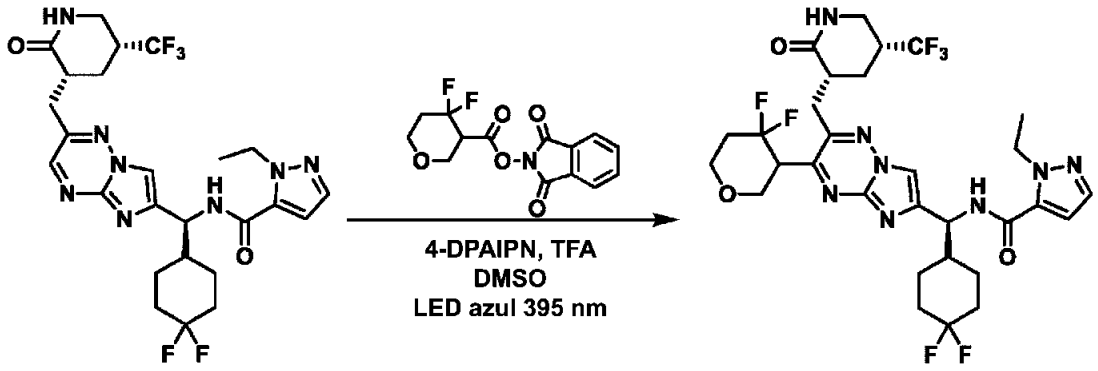
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(6,6-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq), 6,6-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (128 mg, 422 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 47 % -77 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(6,6-dimetiltetrahidro-*2H*-piran-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-

carboxamida (120 mg, 172 µmol, 81,7 % de rendimiento, 97,9 % de pureza) como un sólido blanco.

El Compuesto 256 se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (25,97 mg, 36,7 µmol, 20,8 % de rendimiento, 96,2 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El Compuesto 258 se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (29,04 mg, 41,4 µmol, 23,5 % de rendimiento, 97,1 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 165. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4,4-difluorotetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 257 y 259)



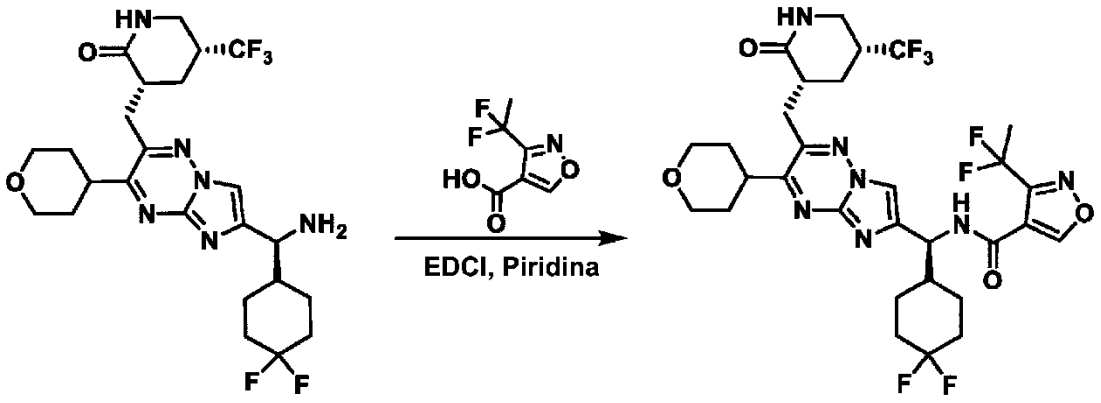
N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4,4-difluorotetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 1,00 eq), 4,4-difluorotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de 4,4-difluoroisoindolin-2-ilo (65,6 mg, 211 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 43 % -63 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorotetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (15,0 mg, 21,7 µmol, 20,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

El compuesto 257 se aisló como el estereoisómero único, de primera elución por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 43 % -63 % de B durante 10

minutos); (4,39 mg, 6,16 µmol, 28,2 % de rendimiento, 96,6 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El Compuesto 259 se aisló como el estereoisómero único de segunda elución por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 43 % -63 % de B durante 10 minutos); (4,35 mg, 6,30 µmol, 28,9 % de rendimiento, 99,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

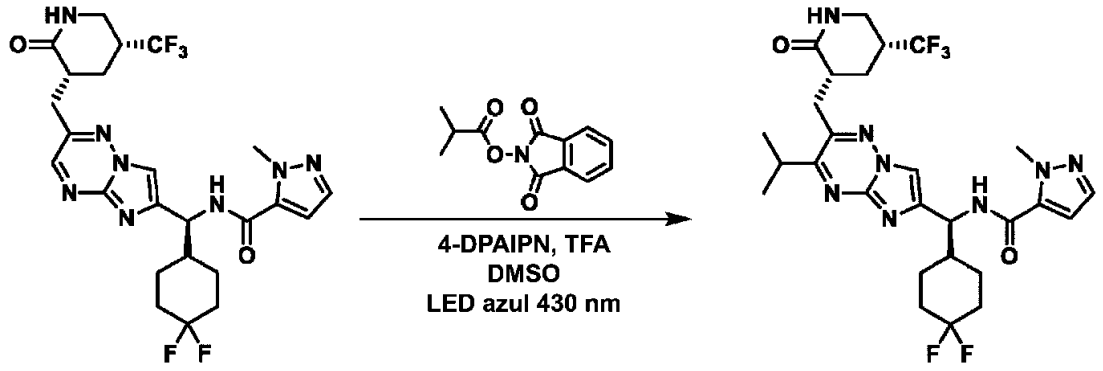
Ejemplo 166. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil) isoxazol-4-carboxamida (Compuesto 260)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil) isoxazol-4-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con

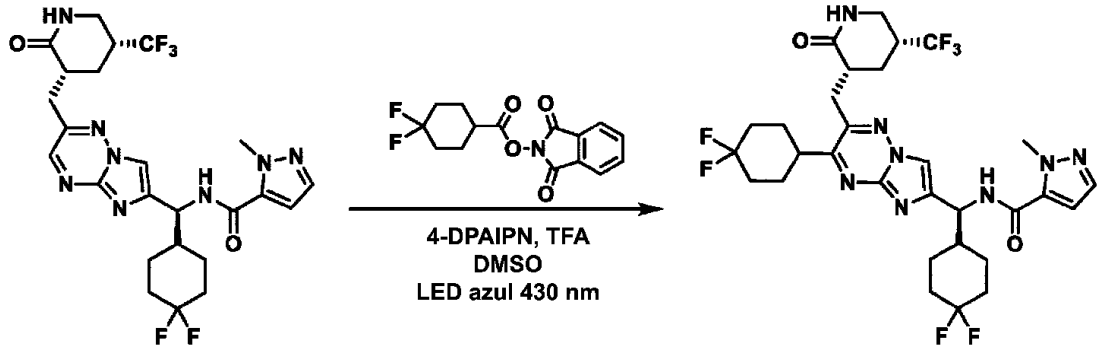
(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 3-(1,1-difluoroetil) isoxazol-4-carboxílico (20,0 mg, 113 µmol, 1,20 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol) y se purificó adicionalmente por SFC preparatoria (columna: Daicel Chiralcel OX (250 mm x 30 mm, 10um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-(1,1-difluoroetil) isoxazol-4-carboxamida (12,07 mg, 16,4 µmol, 17,4 % de rendimiento, 94,1 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 167. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil- 2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 261)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (65,0 mg, 117 µmol, 1,00 eq), isobutirato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (68,0 mg, 293 µmol, 2,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 42 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H* -pirazol- 5-carboxamida (37,7 mg, 60,7 µmol, 51,7 % de rendimiento, 96,0 % de pureza) como un sólido blanco.

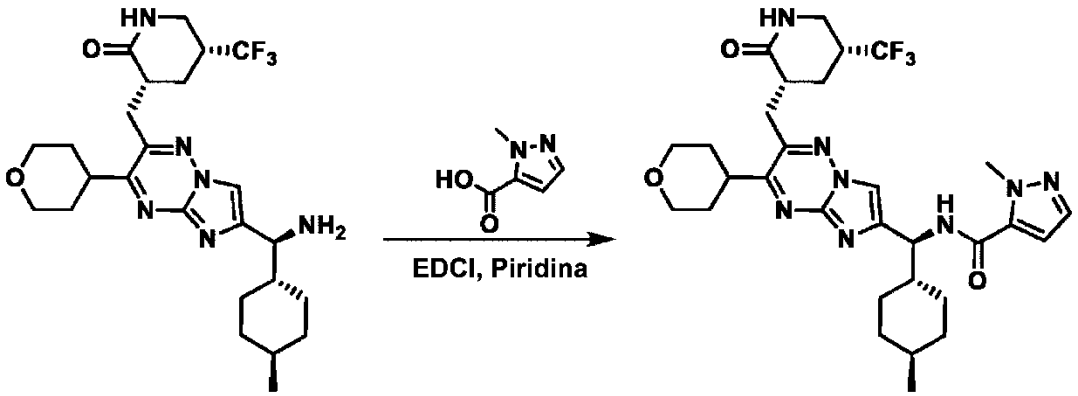
Ejemplo 168. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 262)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (55,0 mg, 99,1 µmol, 1,00 eq), 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo 4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato (76,4 mg, 247 µmol, 2,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente:

40 % - 70 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4,4-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (48,1 mg, 70,2 µmol, 70,8 % de rendimiento, 98,3 % de pureza) como un sólido amarillo.

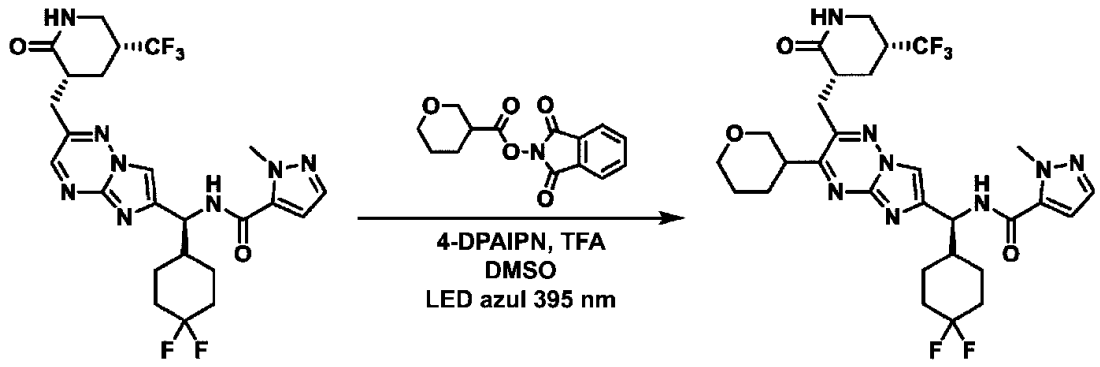
Ejemplo 169. Preparación de 1-metil- *N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 218)



1-metil *N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexilo)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)metil)- 3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-

(trifluorometil)piperidin-2-ona (60,0 mg, 117 µmol, 1,00 eq), ácido 1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (16,3 mg, 129 µmol, 1,10 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 48 % - 58 % de B durante 10 minutos) para producir 1-metil-*N*-((*S*)-((*1r*,*4S*)-4-metilciclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (12,07 mg, 16,4 µmol, 17,4 % de rendimiento, 94,1 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 170. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 263 y 264)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-

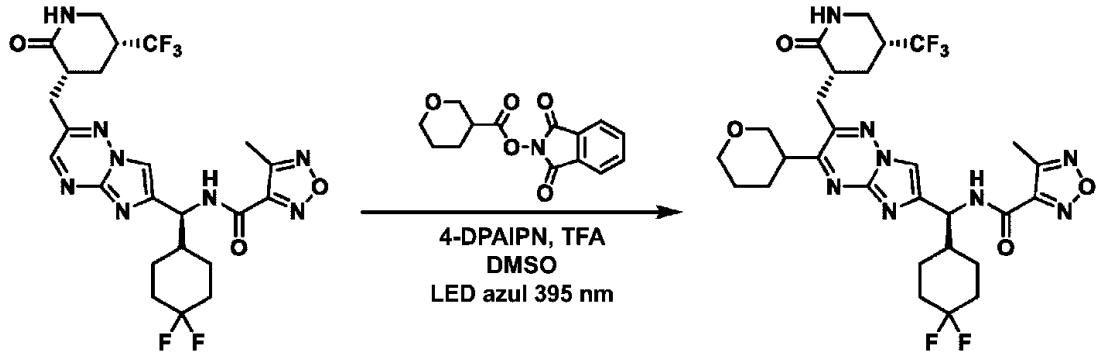
2H-piran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (110 mg, 198 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H*-piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (136 mg, 495 µmol, 2,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 46 % - 76 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida.

El **Compuesto 263** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (36,6 mg, 57,2 µmol, 28,8 % de rendimiento, 99,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 264** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática);

(39,65 mg, 61,90 µmol, 31,20 % de rendimiento, 99,7 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 171. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 265 y 266)



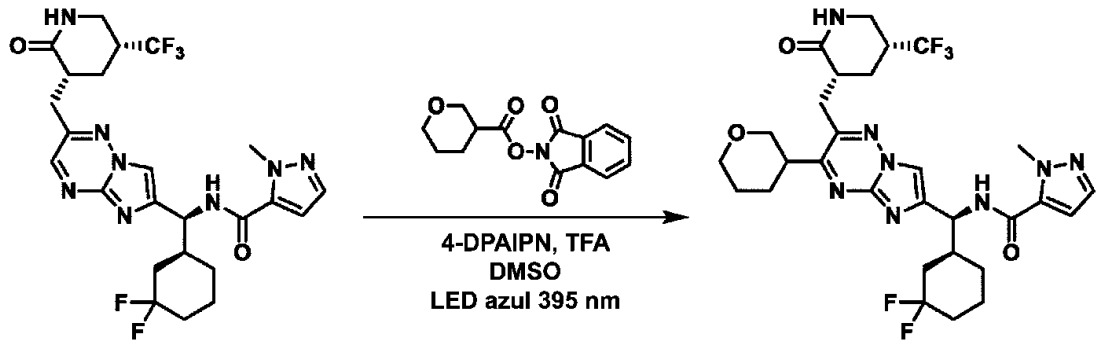
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (120 mg, 215 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H*-piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (118 mg, 431 µmol, 2,00 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2,

Éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) para proporcionar*N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (80,0 mg, 124 µmol, 57,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

El **Compuesto** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparativa (condición: columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (10,9 mg, 17,0 µmol, 10,9 % de rendimiento, 99,2 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparativa (condición: columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (9,29 mg, 14,1 µmol, 9,02 % de rendimiento, 97,1 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 172. Preparación de *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 267 y 268)

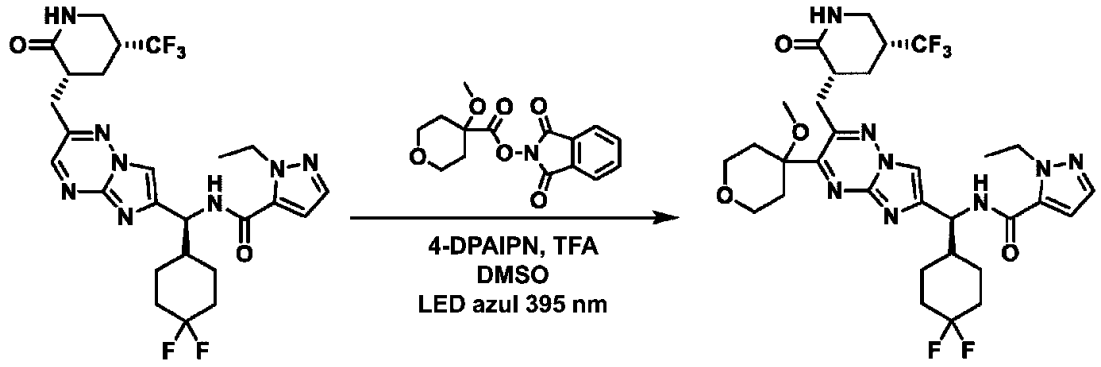


N-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 360 µmol, 1,00 eq), tetrahidro-*2H* -piran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (198 mg, 721 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 40 % - 70 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-3-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 234 µmol, 65,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

El **Compuesto 267** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparativa (condición: columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (60,8 mg, 95,0 µmol, 40,4 % de rendimiento, 99,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

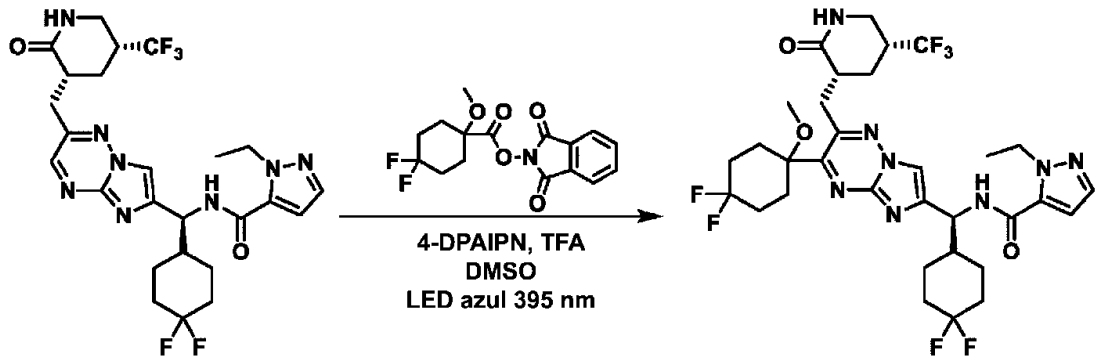
El **Compuesto 268** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparativa (condición: columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (54,9 mg, 85,6 µmol, 36,4 % de rendimiento, 99,6 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 173. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)3-(4-metoxitetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 262)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metoxitetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (65,0 mg, 114 µmol, 1,00 eq), 4-metoxitetrahidro-*2H* -piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (69,8 mg, 228 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 43 % - 63 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metoxitetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (12,84 mg, 17,8 µmol, 15,6 % de rendimiento, 95,1 % de pureza) como un sólido amarillo.

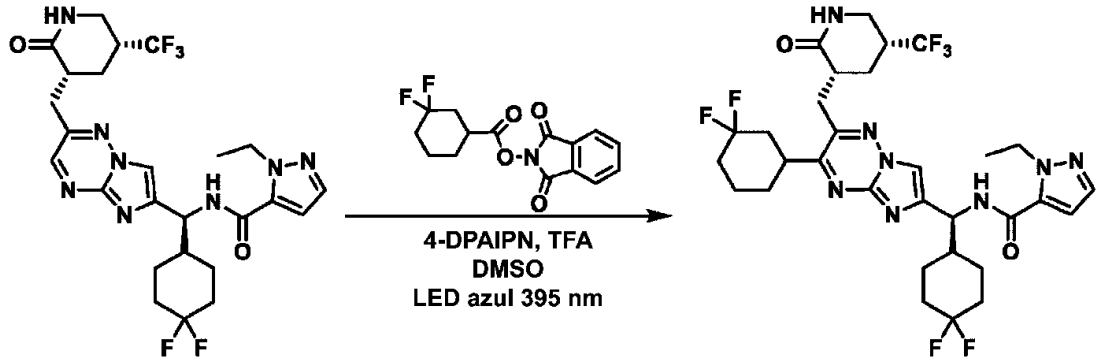
Ejemplo 174. Preparación de *N*-((*S*)-(3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 270)



N-((*S*)-(3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), 4,4-difluoro-1-metoxiciclohexano-1-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (83,5 mg, 246 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 56 % - 76 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-

carboxamida (30,12 mg, 41,5 µmol, 33,7 % de rendimiento, 98,9 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 175. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(3,3-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 271 y 272)



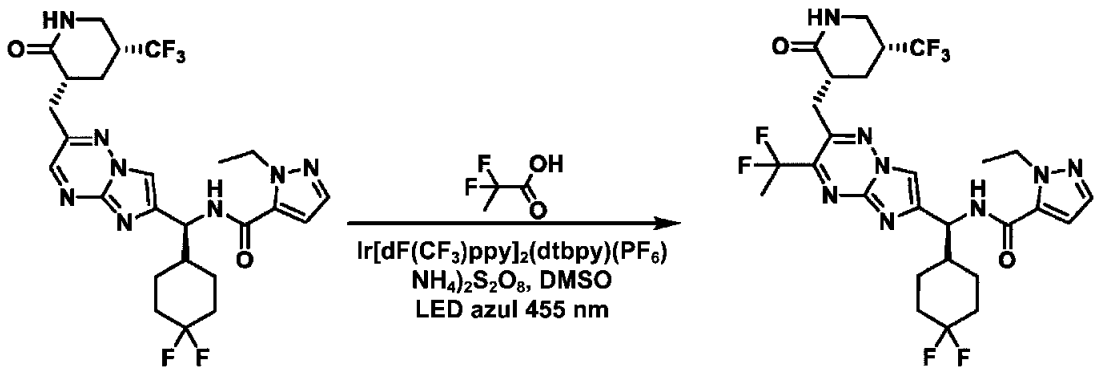
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3,3-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq), 3,3-difluorociclohexano-1- carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (163 mg, 527 µmol, 2,50 eq) y se purificó mediante

HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 47 % - 77 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(3,3-difluorociclohexil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 116 µmol, 55,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

El **Compuesto 271** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (30,32 mg, 43,1 µmol, 36,9 % de rendimiento, 97,6 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 272** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (29,9 mg, 42,4 µmol, 36,4 % de rendimiento, 97,5 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

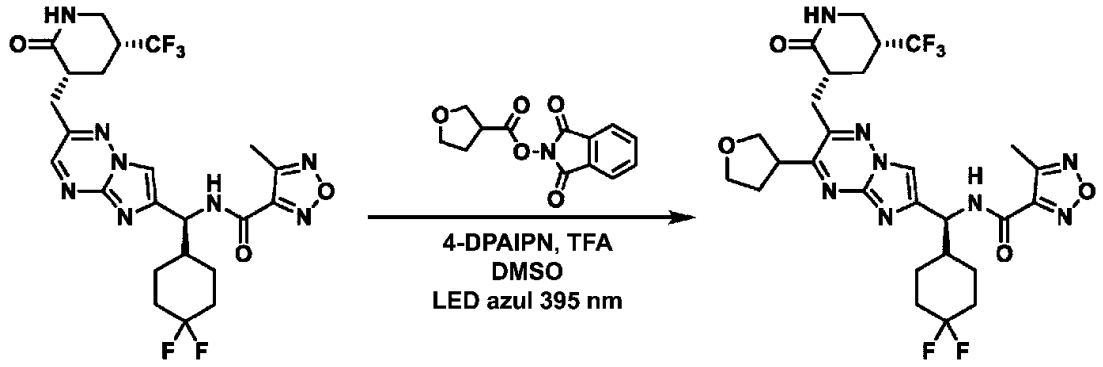
Ejemplo 176. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-difluoroetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3- il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 273)



A una solución de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq) y ácido 2,2-difluoropropanoico (33,8 mg, 307 µmol, 2,50 eq) en DMSO (3,00 ml) se le añadió $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (1 % mol) (1,38 mg, 1,23 µmol, 0,0100 eq) seguido de $(NH_4)_2S_2O_8$ (112 mg, 492 µmol, 107 µL, 4,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, se irradió con un LED azul de 455 nm. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) y después se purificó más por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua

(FA) - ACN]; gradiente: 48 % - 68 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-difluoroetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (4,00 mg, 5,31 µmol, 4,31 % de rendimiento, 83,9 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 177. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 274 y 275)



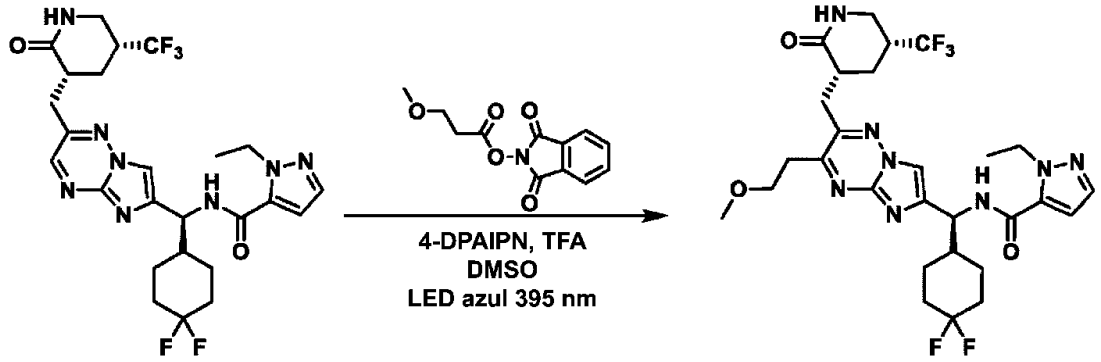
N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*H*)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (120 mg, 215 µmol, 1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3 dioxoisoindolin-2-ilo (112 mg, 431 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición de FA); columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (60,0 mg, 94,9 µmol, 44,0 % de rendimiento, 99,2 % de pureza) como un sólido amarillo.

El **Compuesto 274** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparatoria (condición: columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (11,9 mg, 23,2 µmol, 24,2 % de rendimiento, 97,0 % de pureza) y se obtuvo como un sólido amarillo.

El **Compuesto 275** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparatoria (condición: columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (15,68 mg, 23,2 µmol, 24,2 % de rendimiento, 97,0 % de pureza) y se obtuvo como un sólido amarillo.

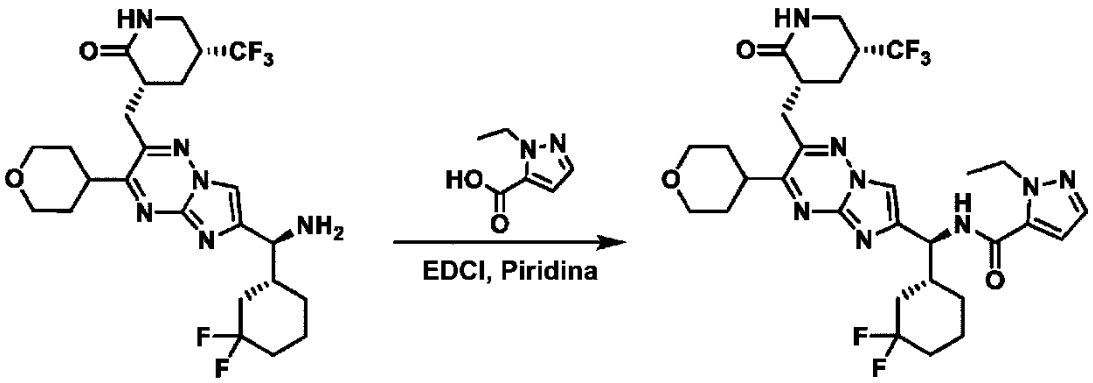
Ejemplo 178. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metoxietil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 276)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metoxietil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq), 3-metoxipropanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (43,8 mg, 175 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición básica: columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v) - ACN];

gradiente: 32 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metoxietil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (3,84 mg, 6,82 µmol, 85,5 % de pureza) como un sólido blanco.

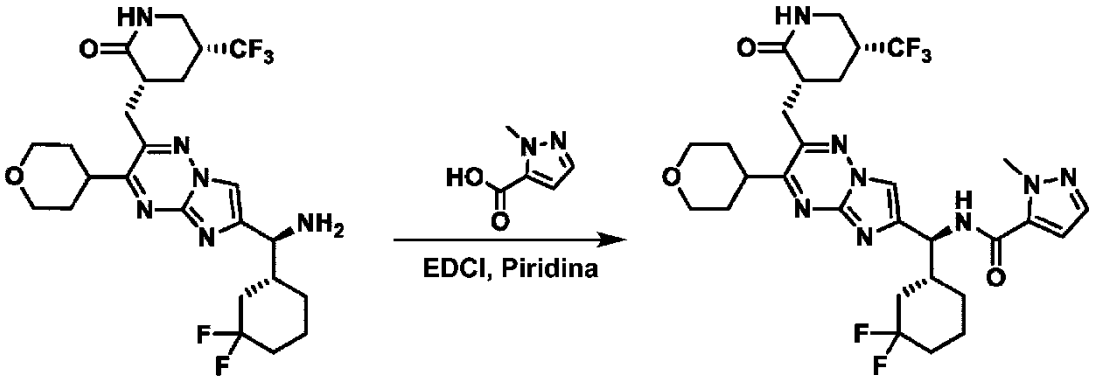
Ejemplo 179. Preparación de *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 67)



N-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*R*)-3,3-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-

il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (800 mg, 1,51 mmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (317 mg, 2,26 mmol, 1,50 eq) y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1 a 0:1) para proporcionar *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (850 mg, 1,23 mmol, 81,79 % de rendimiento, 94,7 % de pureza) como un sólido amarillo.

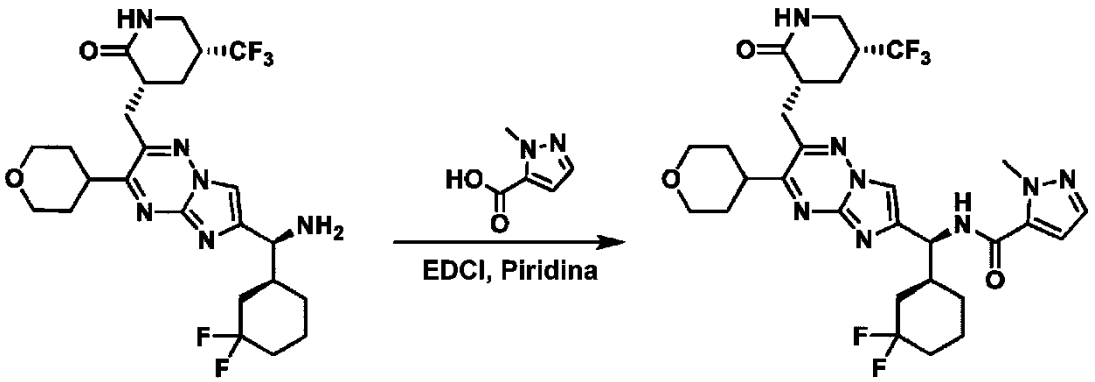
Ejemplo 180. Preparación de *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 277)



N-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-

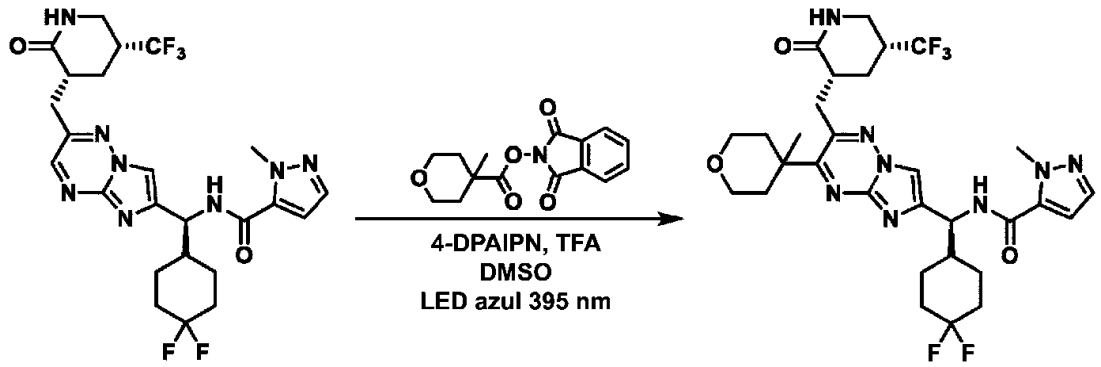
il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*R*)-3,3-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 1-metil-*1H*-pirazol -5-carboxílico (17,8 mg, 141 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar *N*-((*S*)-((*R*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (30,05 mg, 45,61 µmol, 48,40 % de rendimiento, 97,1 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 181. Preparación de *N*-((*S*)-((*S*)-*3,3*-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 278)



N-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*S*)-3,3-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (105 mg, 197 µmol, 1,00 eq), ácido 1-metil-*1H*-pirazol -5-carboxílico (49,9 mg, 395 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 mm; fase móvil: [agua (FA) ACN]; gradiente: 37 % - 67 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-((*S*)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (38,2 mg, 59,1 µmol, 29,8 % de rendimiento, 98,8 % de pureza) como un sólido blanco.

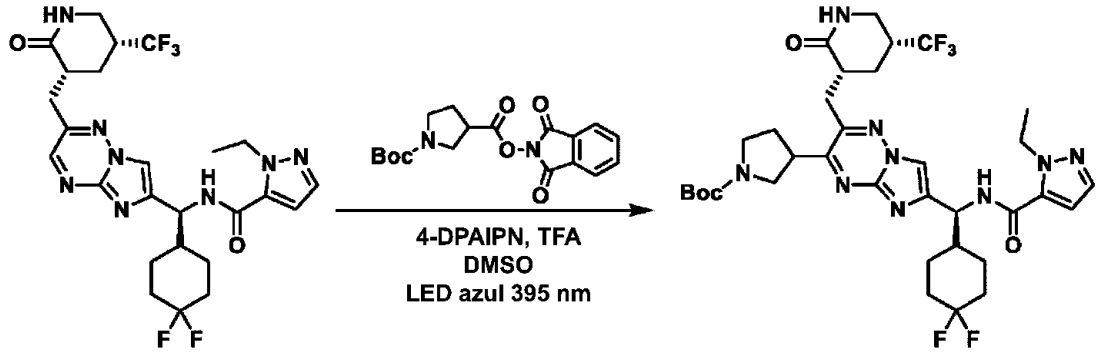
Ejemplo 182. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 280)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 126 µmol, 1,00 eq), 4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (73,0 mg, 252 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 44 % - 60 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metiltetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-

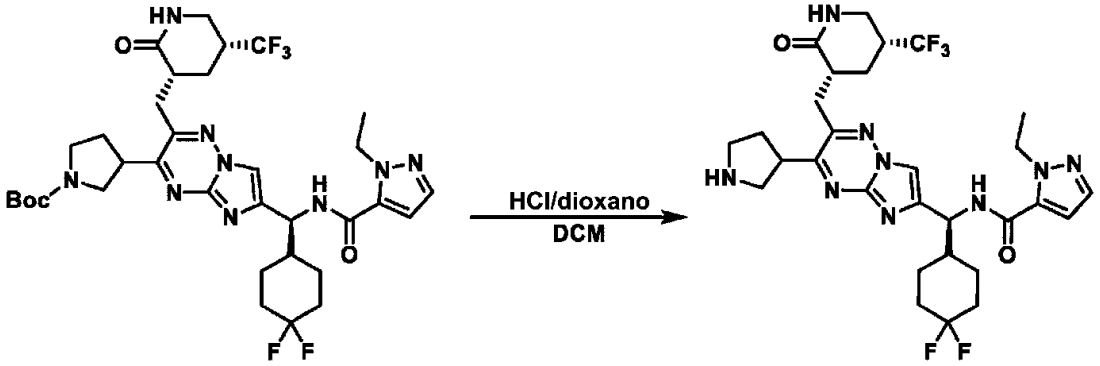
carboxamida (6,21 mg, 9,24 µmol, 7,32 % de rendimiento, 97,1 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 183. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 284)



3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq), pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-(1,3-dioxoisoindolin -2-ilo) (152 mg, 422 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria

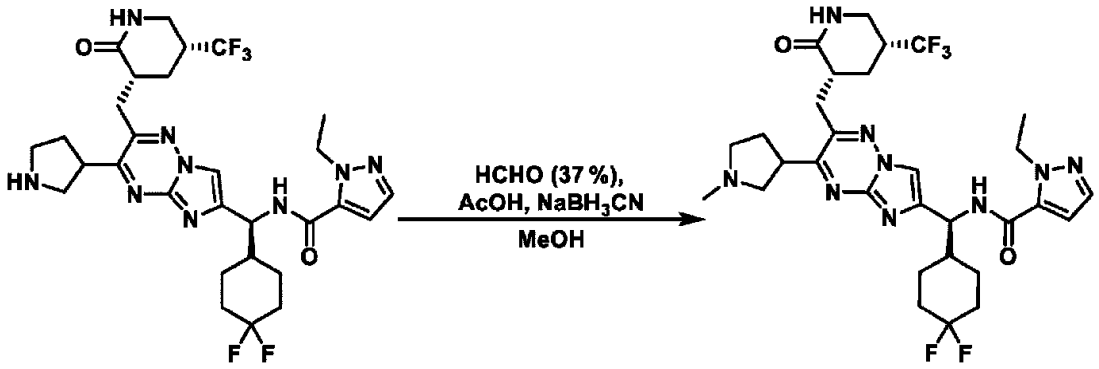
(columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,00 mg, 10,4 µmol, 4,97 % de rendimiento, 96,7 % de pureza) como un sólido blanco.



A una solución de 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,00 mg, 10,8 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2,00 M, 5,42 µl, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-

difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (7,06 mg, 10,3 µmol, 94,9 % de rendimiento, 93,0 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 184. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1-metilpirrolidin-3-il)- 2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 439 y 285)



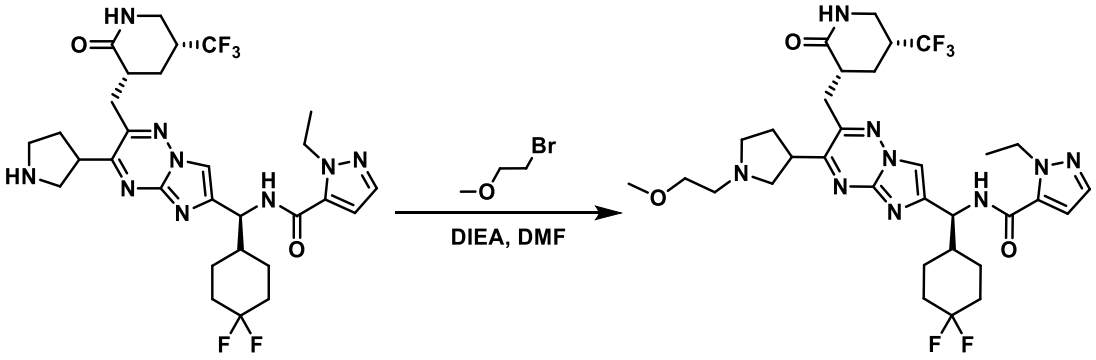
A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (110 mg, 172 µmol, 1,00 eq, sal de HCl) en metanol (1,50 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (37,9 mg, 603 µmol, 3,50 eq), AcOH (62,1 mg, 1,04 mmol, 59,2 µL, 6,00 eq) y formaldehído (1,60 g, 19,7 mmol, 1,47 ml, 37 %

de pureza, 114 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 18 % - 38 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2 -oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5- carboxamida (70,0 mg, 107 µmol, 62,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

El **Compuesto 439** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (25,09 mg, 37,2 µmol, 34,6 % de rendimiento, 96,7 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 285** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm, 5 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (32,86 mg, 49,8 µmol, 46,3 % de rendimiento, 98,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

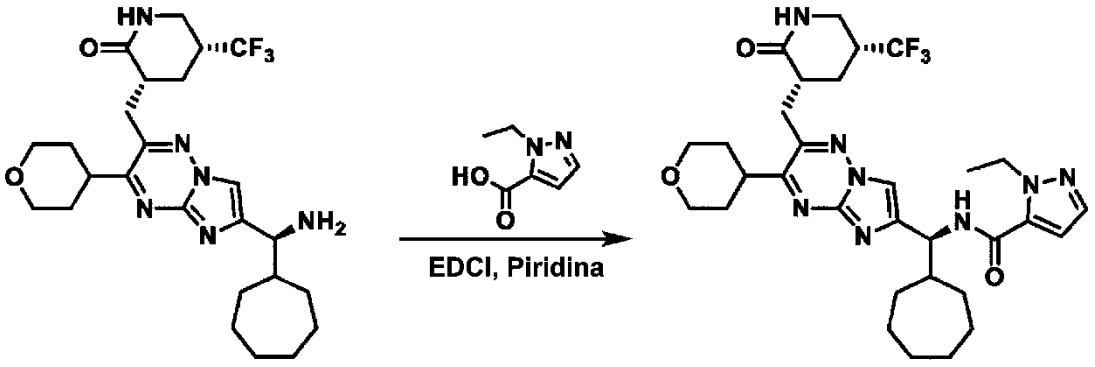
Ejemplo 185. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 370)



A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(pirrolidin-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 94,1 µmol, 1,00 eq, sal de HCl) y 1-bromo-2-metoxietano (19,6 mg, 141 µmol, 13,2 µL, 1,50 eq) en DMF (1,00 ml) se le añadió DIEA (36,4 mg, 282 µmol, 49,1 µL, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 20 % - 40 % de B durante 10 minutos) y HPLC preparatoria (columna:

Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; gradiente: 37 % - 67 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (22,97 mg, 32,1 µmol, 34,1 % de rendimiento, 97,3 % de pureza) como un sólido blanco.

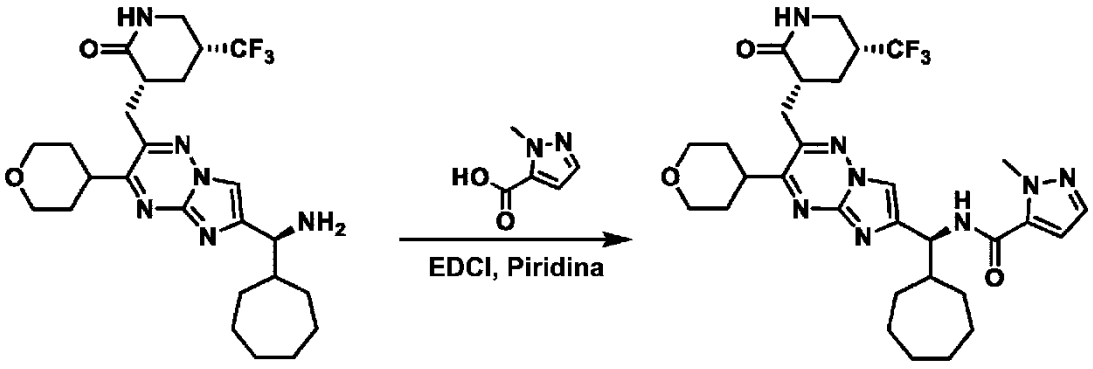
Ejemplo 186. Preparación de *N*-((*S*)-cicloheptil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etIL-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 289)



N-((*S*)-cicloheptil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) Se sintetizó imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3 -((6-((*S*)-amino(cicloheptil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-

il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-ilo)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 78,6 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (13,2 mg, 94,3 µmol, 1,20 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 mm; fase móvil: [agua (FA) ACN]; gradiente: 50 % - 70 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-cicloheptil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (22,37 mg, 35,2 µmol, 44,8 % de rendimiento, 99,4 % de pureza) como un sólido blanco.

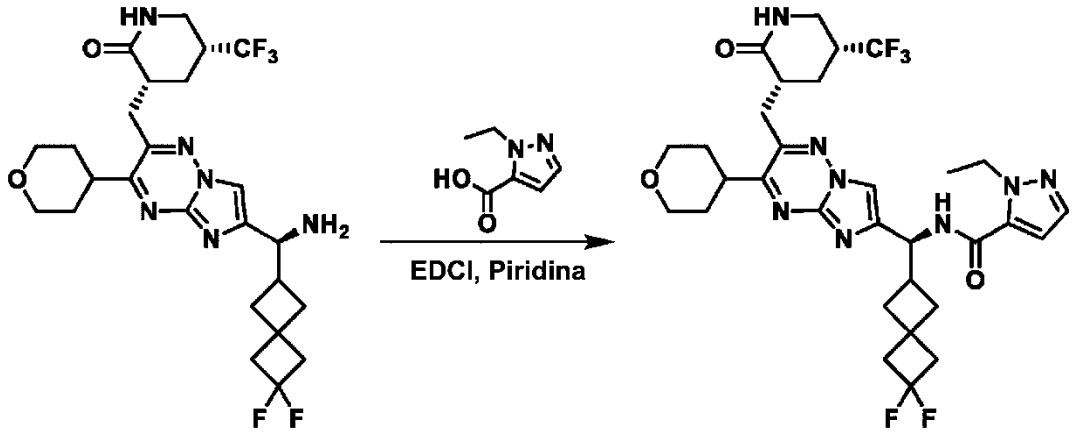
Ejemplo 187. Preparación de *N*-((*S*)-cicloheptil (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 290)



N-((*S*)-cicloheptil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-

piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(cicloheptilo)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 78,6 µmol, 1,00 eq), 1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (11,9 mg, 94,3 µmol, 1,20 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 mm; fase móvil: [agua (FA) ACN]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-cicloheptil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3 -(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (15,49 mg, 24,3 µmol, 30,9 % de rendimiento, 96,8 % de pureza) como un sólido blanco.

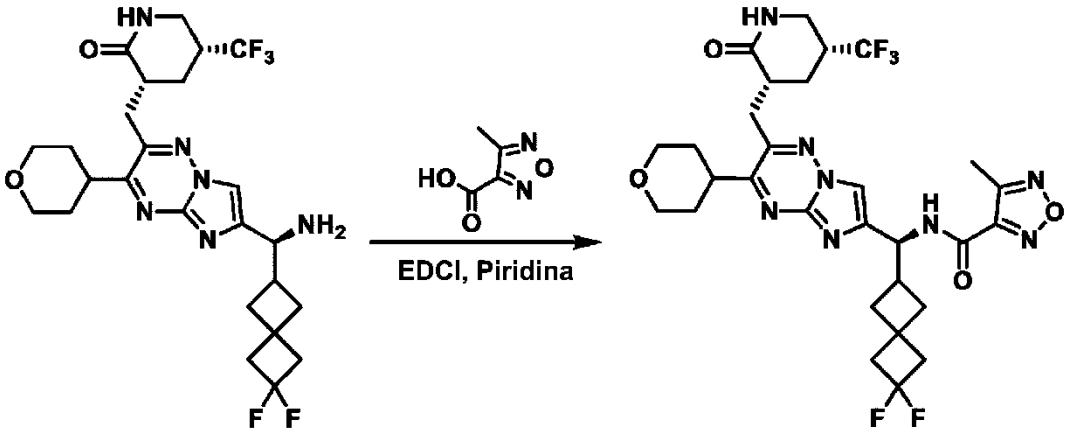
Ejemplo 188. Preparación de *N*-((*S*)-(6,6-difluoroespiro [3.3] heptan-2-il) (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 291)



N-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*- piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (45,0 mg, 82,9 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (15,1 mg, 107 µmol, 1,30 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol = 10:1) y se purificó adicionalmente mediante SFC preparatoria (columna: Regis (S,S)Whelk-O1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática) para proporcionar *N*-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometilo)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-

etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (38,7 mg, 57,7 µmol, 69,6 % de rendimiento, 99,2 % de pureza) como un sólido amarillo.

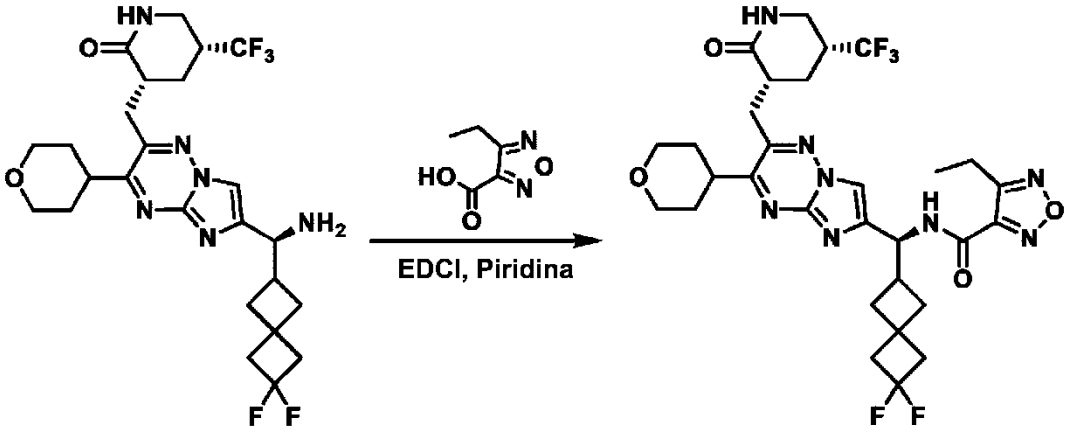
Ejemplo 189. Preparación de *N*-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 314)



N-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (8,00 mg, 14,7 µmol, 1,00 eq), ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (2,46 mg, 19,1 µmol, 1,30 eq) y se

purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 48 %-68 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (3,38 mg, 5,14 µmol, 34,88 % de rendimiento, 99,3 % de pureza) como un sólido blanco.

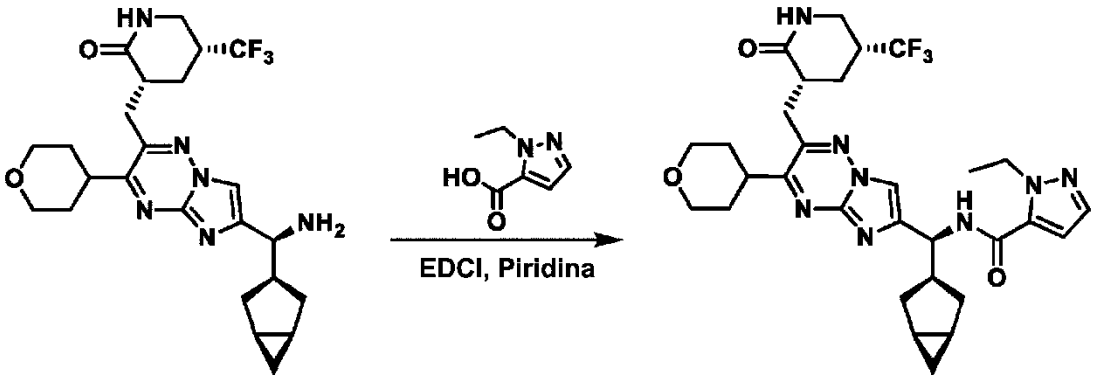
Ejemplo 190. Preparación de *N*-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il) metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 315)



N-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-

6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol- 3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (8,00 mg, 14,7 µmol, 1,00 eq), ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (2,72 mg, 19,1 µmol, 1,30 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 52 %-72 % de B durante 10 minutos) para producir *N*-((*S*)-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5 -(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)- 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (2,82 mg, 4,16 µmol, 28,2 % de rendimiento, 98,3 % de pureza) como un sólido blanco.

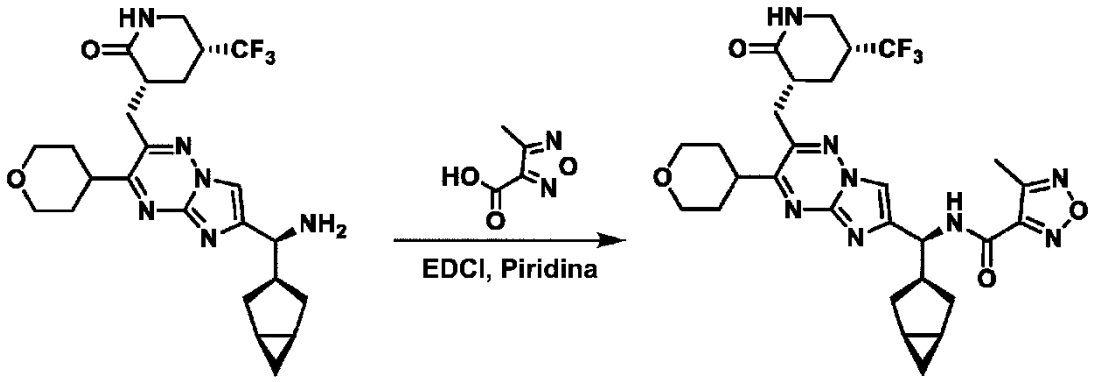
Ejemplo 191. Preparación de *N*-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 292)



N-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin- 3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3- il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2 -ona (30,0 mg, 60,9 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (12,8 mg, 91,4 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol = 10:1) y se purificó adicionalmente por SFC preparatoria (columna: Regis (S,S)Whelk-O1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática) para proporcionar *N*-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2- oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-

carboxamida (1,75 mg, 2,79 µmol, 4,59 % de rendimiento, 98,1 % de pureza) como un sólido amarillo.

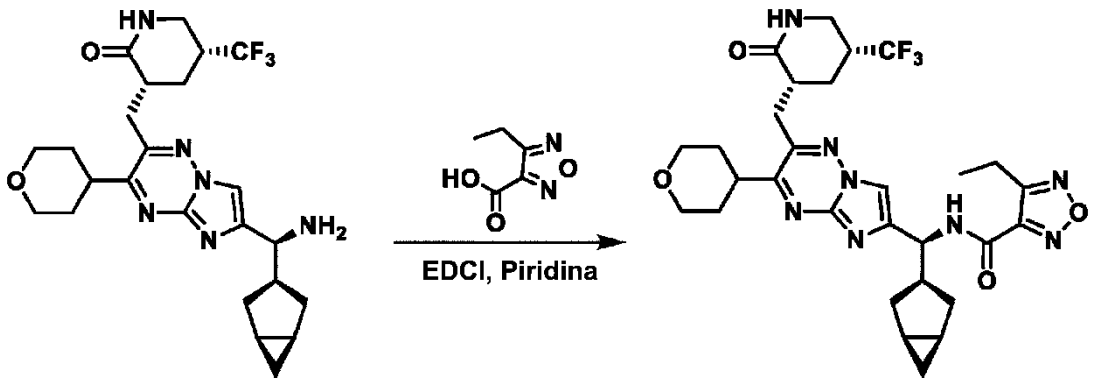
Ejemplo 192. Preparación de *N*-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 316)



N-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin- 3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1, La 2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((S)-amino((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0] hexan-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometilo))piperidin-2-ona (30,0 mg, 60,9 µmol, 1,00 eq), ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (11,7 mg, 91,4 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna

C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 47 %-67 % de B durante 10 minutos) para producir *N*-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6 -il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (8,08 mg, 12,8 µmol, 21,0 % de rendimiento, 95,5 % de pureza) como un sólido blanco.

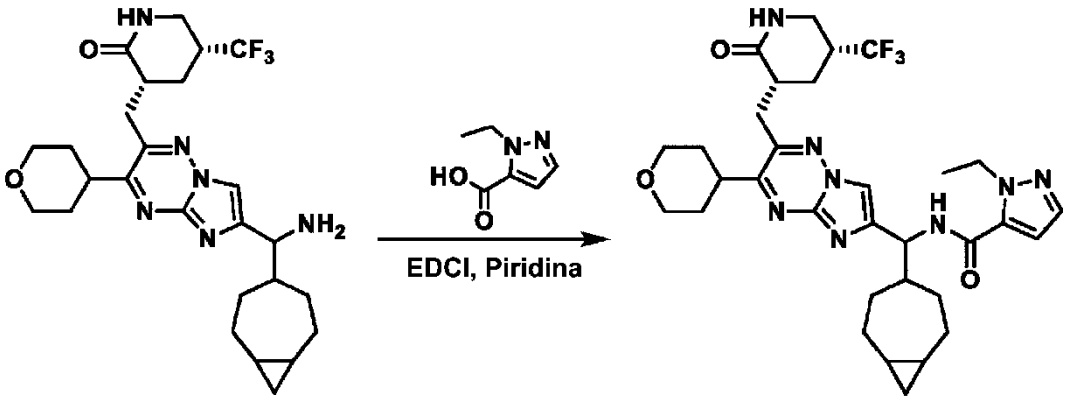
Ejemplo 193. Preparación de *N*-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo [3.1.0] hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 317)



N-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin- 3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1, La 2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-

3-((6-((*S*)-amino((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0] hexan-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometilo))piperidin-2-ona (30,0 mg, 60,9 µmol, 1,00 eq), ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (12,9 mg, 91,4 µmol, 1,50 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50 %-70 % de B durante 10 minutos) para producir *N*-((*S*)-((*1R*,*3r*,*5S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6 -il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (7,30 mg, 11,8 µmol, 19,4 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 194. Preparación de *N*-(biciclo[5.1.0]octan-4-il (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 293 y 294)



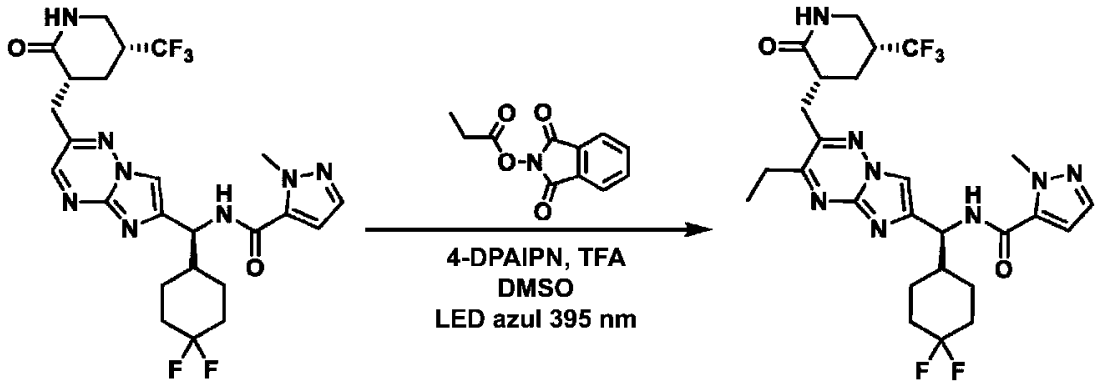
N-(biciclo[5.1.0]octan-4-il(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida

Se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-(amino(biciclo[5.1.0]octan-4-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 192 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (32,3 mg, 230 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 40 % - 70 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-(biciclo[5.1.0]octan-4-il(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (123 mg) como un sólido blanco.

El **Compuesto 293** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Regis (S,S) Whelko1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH/ACN]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (10,88 mg, 16,13 µmol, 10,37 % de rendimiento, 95,3 % de pureza) y se obtuvo como un sólido amarillo.

El **Compuesto 294** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Regis (S,S) Whelko1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH/ACN]; B %: 40 %, modo de elución isocrática); (25,07 mg, 37,76 µmol, 24,27 % de rendimiento, 96,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido amarillo.

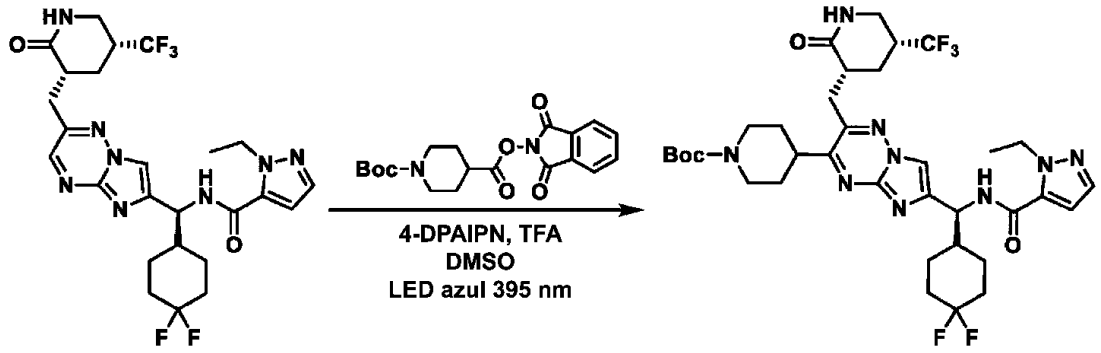
Ejemplo 195. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-etil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 295)



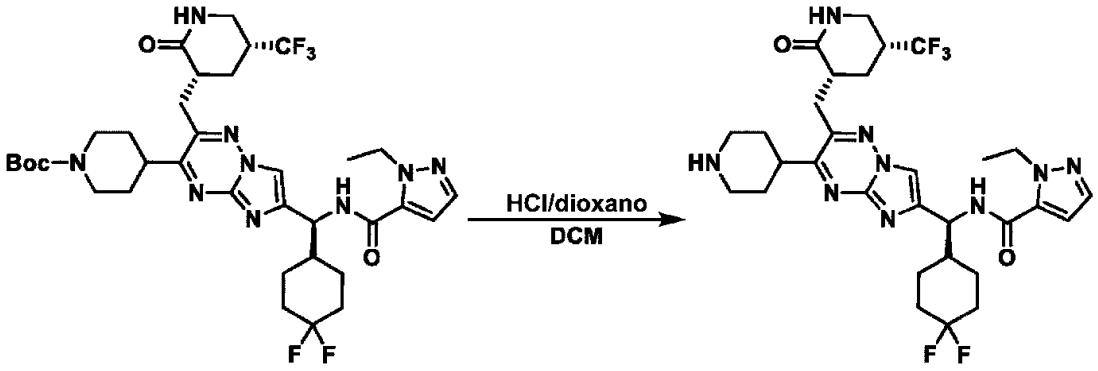
N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-etil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1, Se sintetizó 2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 108 µmol, 1,00 eq), propionato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (59,2 mg, 270 µmol, 2,50 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 41 % - 61 % de B durante 10 minutos) y se purificó adicionalmente por SFC preparatoria (columna: Daicel Chiralpak AS (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 45 %, modo de elución isocrática) para producir *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-etil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (24,68 mg, 41,1 µmol, 38,0 % de rendimiento, 97,2 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 196. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 299)



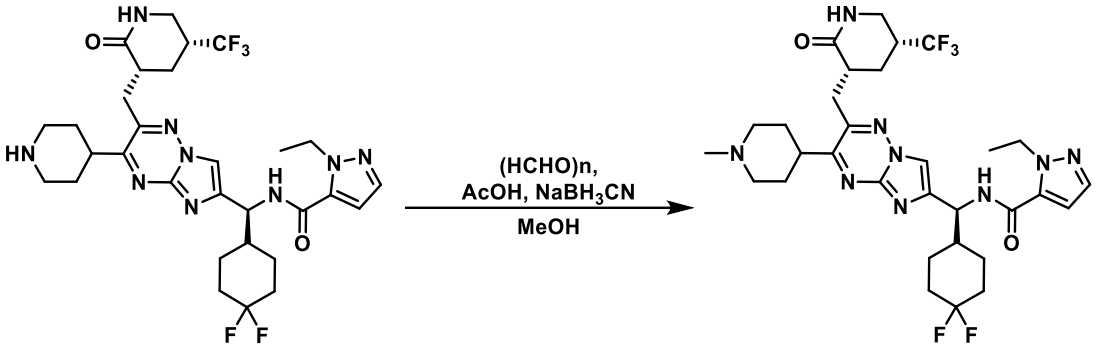
4-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (300 mg, 527 µmol, 1,00 eq), 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (395 mg, 1,06 mmol, 2,00 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar 4-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 399 µmol, rendimiento 75,6 %) como un sólido amarillo.



A una solución de 4-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 133,02 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2 M, 0,5 ml, 7,52 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (condición básica: columna: Waters Bridge C18 150 mm x 50 mm, 10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 22 % -52 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (31,24 mg, 45,4 µmol, 34,1 % de rendimiento, 94,8 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 197. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1-metilpiperidin-4-il)-2-

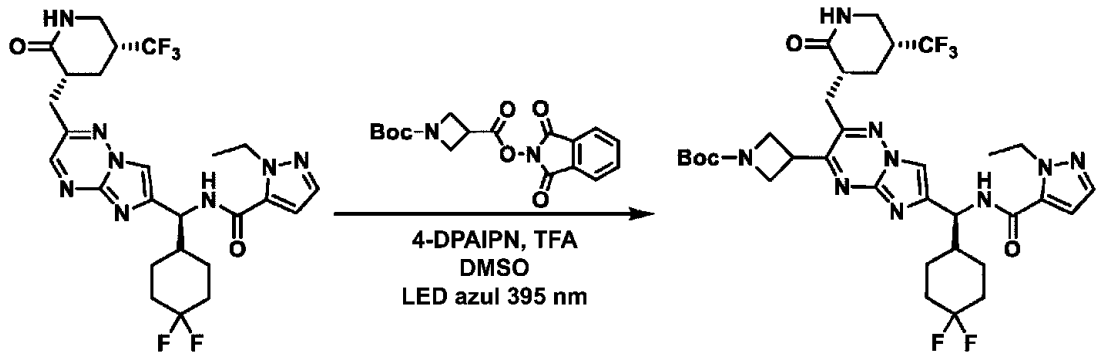
(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 300)



A una solución de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 145 µmol, 1,00 eq, sal de HCl) en MeOH (2,00 ml) como se añade (HCHO)n (1,53 g, 18,8 mmol, 1,41 ml, 37 % de pureza, 130 eq), $NaBH_3$ CN (31,9 mg, 508 µmol, 3,50 eq) y ácido acético (52,3 mg, 871 µmol, 49,9 µL, 6,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30,0 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición neutra; columna: Waters Xbridge C18 150 mm x 50 mm, 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; Gradiente:

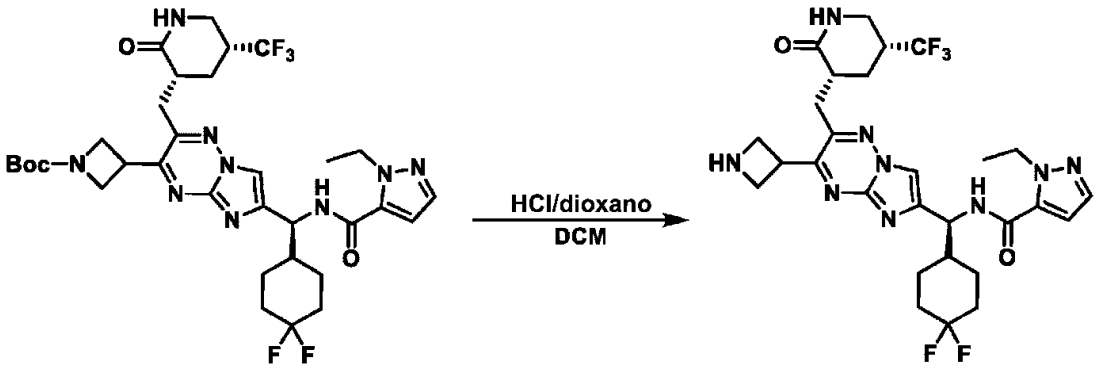
22 % -52 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (27,54 mg, 40,2 µmol, 27,6 % de rendimiento, 97,1 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 198. Preparación de *N*-((*S*)-(3-(azetidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 301)



3-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

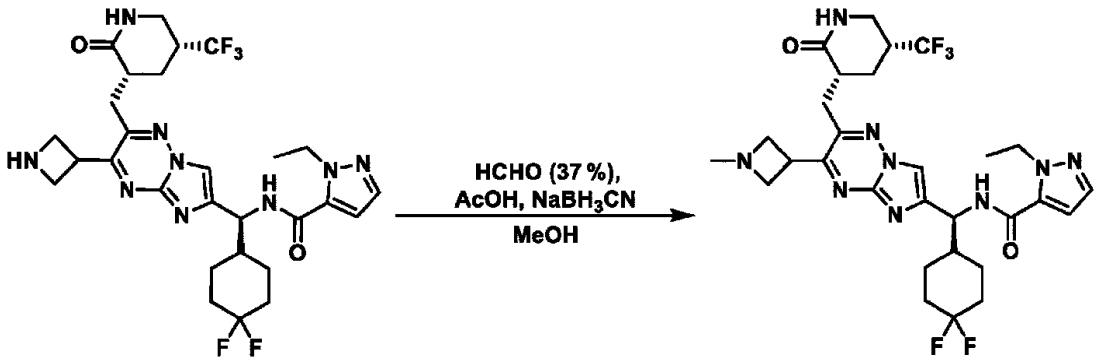
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq), 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (121 mg, 351 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) para proporcionar 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidina -3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 69,0 µmol, rendimiento del 39,2 %) como un sólido amarillo.



A una solución de 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (40,0 mg, 55,2 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2 M, 276 µL, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C

durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición básica: columna: Waters Bridge C18 150 mm x 25 mm, 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; gradiente: 17 % - 47 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(3-(azetidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)-1-etIL-*1H*-pirazol-5-carboxamida (5,56 mg, 8,19 µmol, 14,8 % de rendimiento, 91,9 % de pureza) como un sólido amarillo.

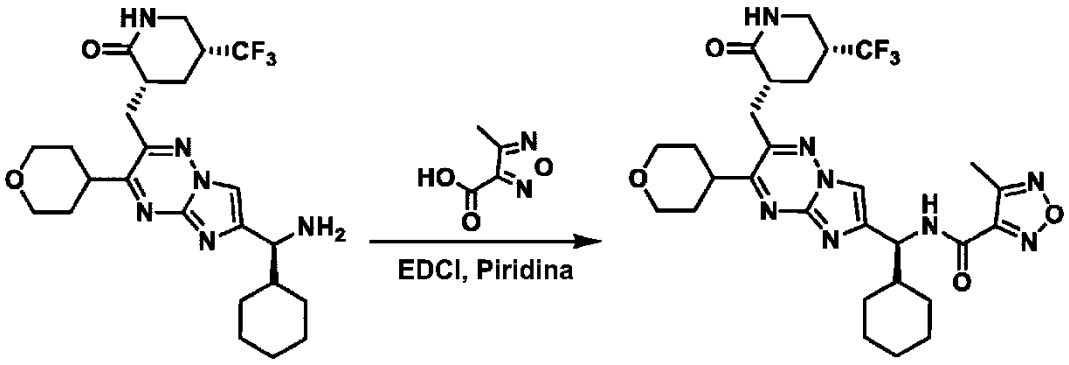
Ejemplo 199. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1-metilazetidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 302)



A una solución de *N*-((*S*)-(3-(azetidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

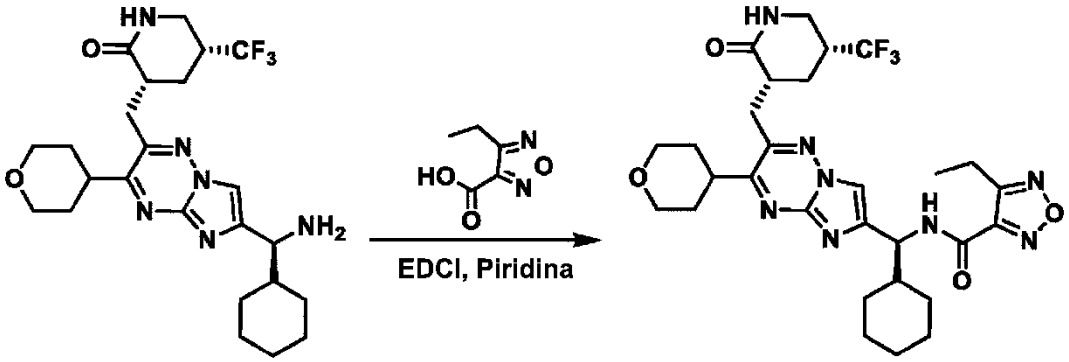
il)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 90,9 µmol, 1,00 eq., sal HCl) en metanol (2,00 ml) se añadió $NaBH_3CN$, AcOH (32,7 mg, 545 µmol, 31,2 µL, 6,00 eq) y formaldehído. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición neutra, columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 21 % - 41 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-metilazetidin-3-il)-2-(((*3R*,*H*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (16,43 mg, 24,3 µmol, 26,8 % de rendimiento, 94,6 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 200. Preparación de *N*-((*S*)-ciclohexil (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 313)



N-((*S*)-ciclohexil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il) Se sintetizó imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(ciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triacina -2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 101 µmol, 1,00 eq), ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (38,8 mg, 303 µmol, 3,00 eq) y se purificó mediante SFC preparatoria (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 – EtOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática) para proporcionar *N*-((*S*)-ciclohexil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (24,5 mg, 39,2 µmol, 38,7 % de rendimiento, 96,5 % de pureza) como un sólido blanco.

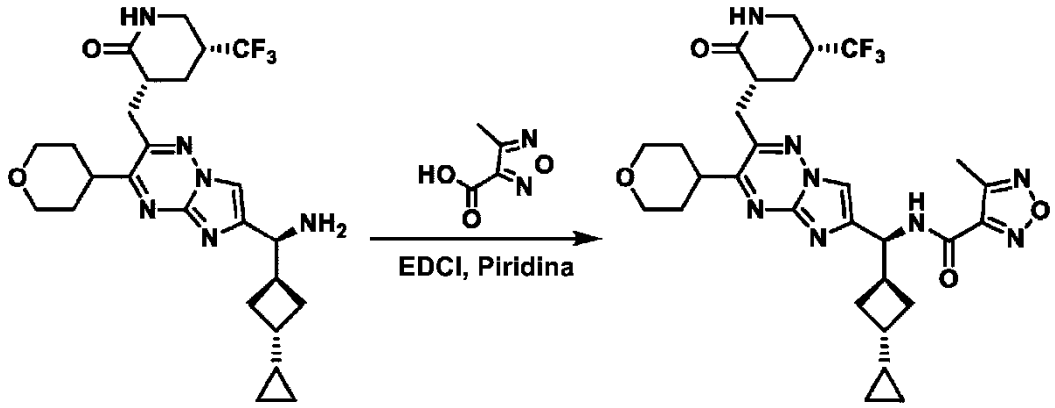
Ejemplo 201. Preparación de *N*-((*S*)-ciclohexil (2-(((*3R*,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 221)



N-((*S*)-ciclohexil (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con ((*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(ciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 101 µmol, 1,00 eq), ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (43,1 mg, 303 µmol, 3,00 eq) y se purificó por SFC preparatoria (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática) para producir *N*-((*S*)-ciclohexil (2-(((*3R*,*5R*)-

2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (27,1 mg, 43,3 µmol, 42,8 % de rendimiento, 98,6 % de pureza) como un sólido blanco.

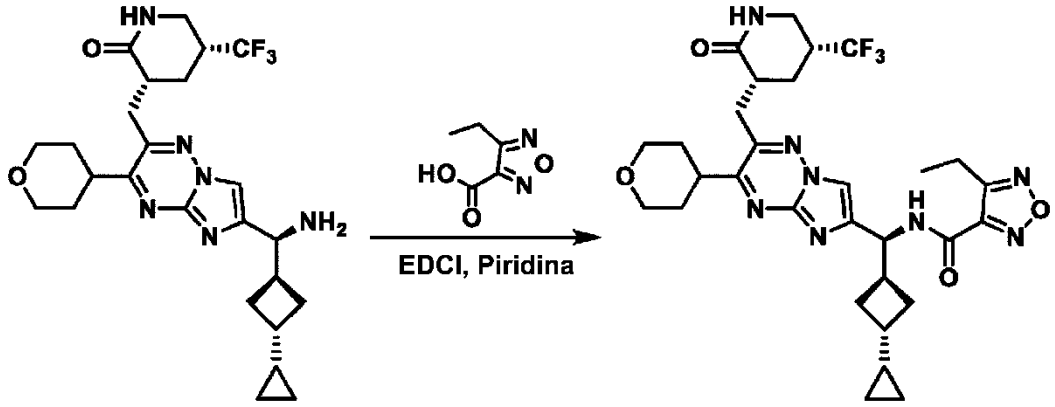
Ejemplo 202. Preparación de *N*-((*S*)-((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 318)



N-((*S*)-((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((S)-amino((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4- il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (25,0 mg,

49,3 µmol, 1,00 eq), ácido 4-metil -1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (7,59 mg, 59,2 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar *N*-((*S*)-((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (3,89 mg, 5,57 µmol, 11,2 % de rendimiento, 88,3 % de pureza) como un sólido blanco.

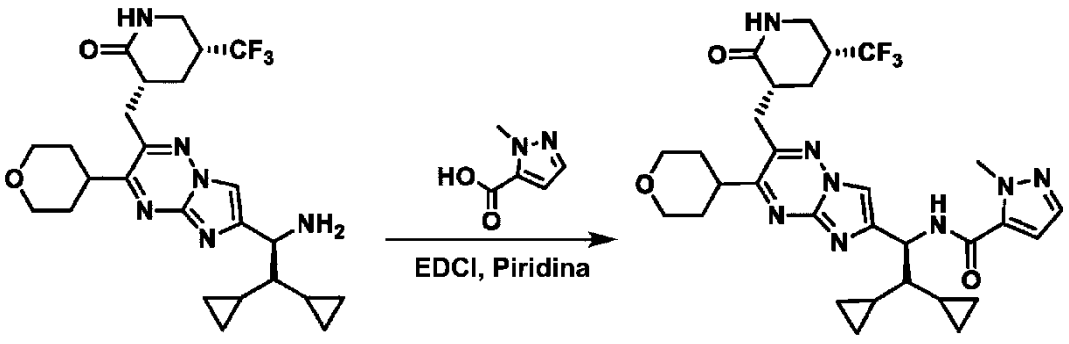
Ejemplo 203. Preparación de *N*-((*S*)-((*1r*,*3S*)-3-ciclopropylciclobutil) (2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 319)



N-((*S*)-((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-

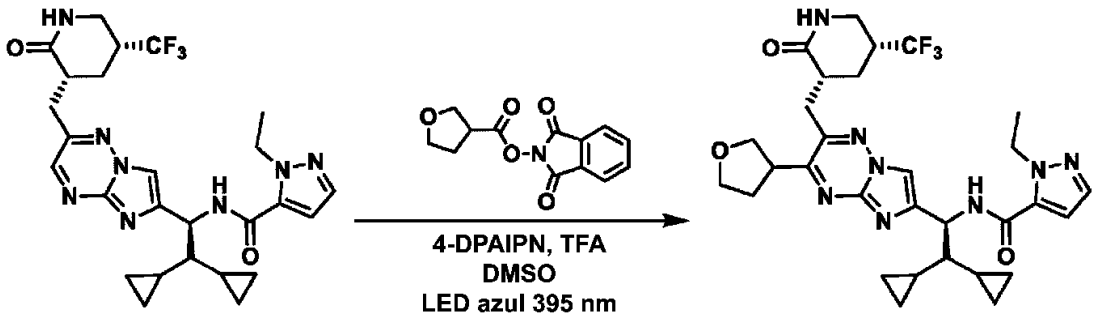
6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (25,0 mg, 49,3 µmol, 1,00 eq), ácido 4-etil -1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (8,42 mg, 59,2 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar *N*-((*S*)-((*1r*,*3S*)-3-ciclopropilciclobutil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (13,4 mg, 20,0 µmol, 40,6 % de rendimiento, 94,4 % de pureza) como un sólido blanco.

<u>Ejemplo 204. Preparación de *N*-(((*S*)-*2,2*-diciclopropil-1-(2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 320)</u>



N-((*S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (130 mg, 256 µmol, 1,00 eq), ácido 1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (38,8 mg, 307 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 mm; fase móvil: [agua (FA) ACN]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (93,8 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 205. Preparación de *N*-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 321 y 322)

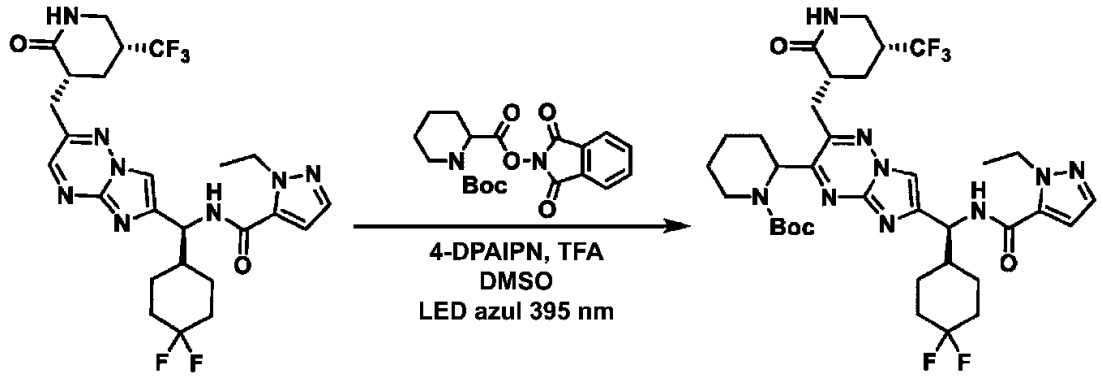


N-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (135 mg, 247 µmol, 1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (129 mg, 495 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Waters X bridge 150 mm x 25 mm, 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; gradiente: 40 % - 47 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3 -il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (10,0 mg, 15,0 µmol, 6,06 % de rendimiento, 92,3 % de pureza) como un sólido blanco.

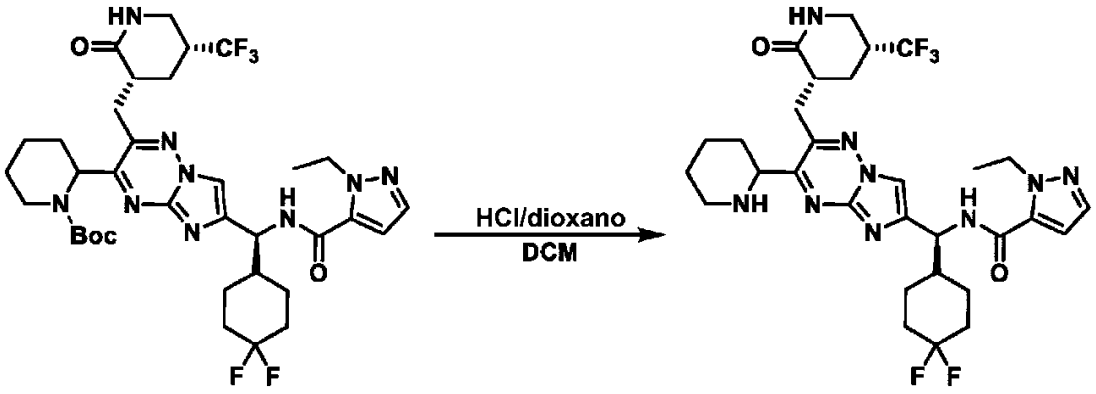
El **Compuesto 321** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - *i*-PrOH/ ACN]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (2,39 mg, 3,74 µmol, 22,9 % de rendimiento, 96,2 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 322** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparativa (columna: Daicel Chiralcel OD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - *i*-PrOH/ ACN]; B %: 35 %, modo de elución isocrática); (3,42 mg, 5,16 µmol, 31,7 % de rendimiento, 92,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 206. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-2-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 324 y 325)



2-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 352 µmol, 1,00 eq), tetrahidrofuran-3-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (263 mg, 703 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 54 % - 74 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 2-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (36,0 mg, 47,9 µmol, rendimiento 13,6 %, 100 % de pureza) como un sólido amarillo.



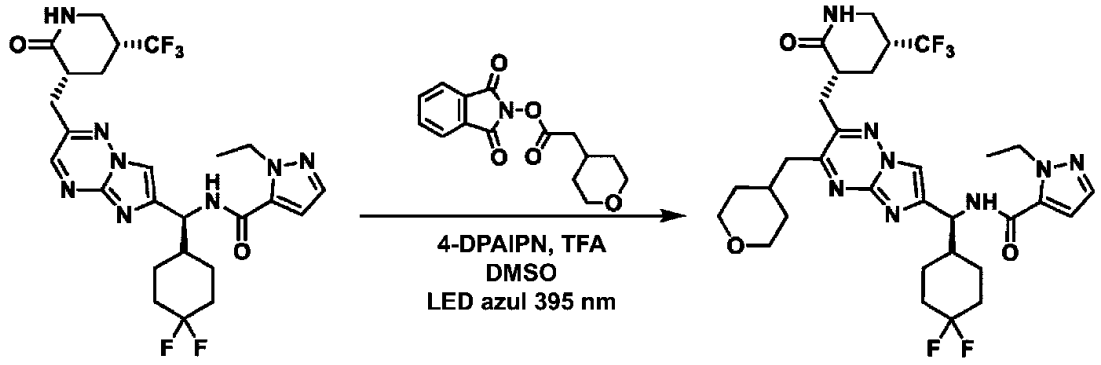
A una solución de 2-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (36,0 mg, 47,9 µmol, 1 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2,00 M, 2,00 ml, 83,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, 43,6 µmol, rendimiento 91,0 %, sal HCl) como un sólido amarillo.

El **Compuesto 324** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante SFC preparatoria (columna: Regis (S,S) Whelk - O1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - *i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática); (4,24 mg,

5,95 µmol, 13,7 % de rendimiento, 91,5 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 325** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante SFC preparatoria (columna: Regis (S,S) Whelk - O1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - *i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 50 %, modo de elución isocrática); (7,23 mg, 9,74 µmol, 22,3 % de rendimiento, 87,8 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 207. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 329 y 330)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-

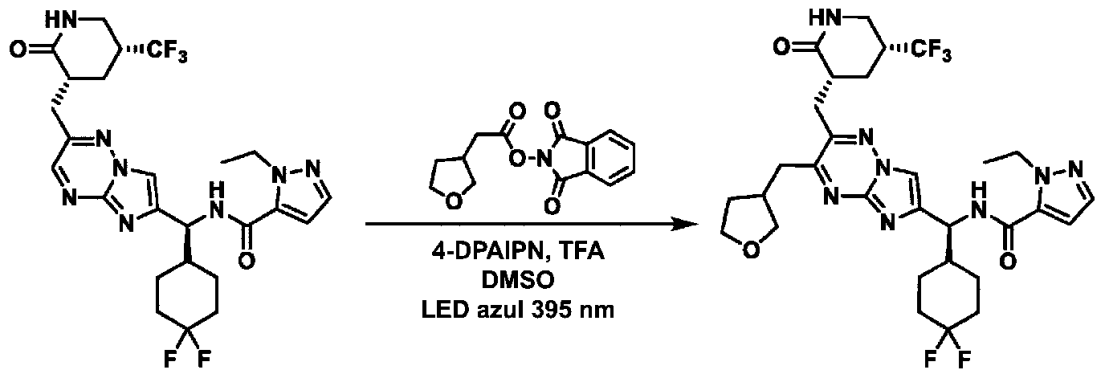
il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) (39,1 mg, 135 µmol, 1,10 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 42 % -62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (18,0 mg, 26,9 µmol, 21,8 % de rendimiento, 99,7 % de pureza) como un sólido amarillo.

El **Compuesto 329** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IE (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [Heptano – EtOH (0,1 % TFA)]; B %: 80 %, modo de elución isocrática); (5,00 mg, 7,50 µmol, 18,5 % de rendimiento, 86,1 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 330** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IE (250 mm

x 30 mm, 10 um); fase móvil: [Heptano – EtOH (0,1 % TFA)]; B %: 80 %, modo de elución isocrática); (5,00 mg, 7,50 µmol, 18,5 % de rendimiento, 85,7 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 208. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 224 y 225)



N-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 123 µmol, 1,00 eq), 2-

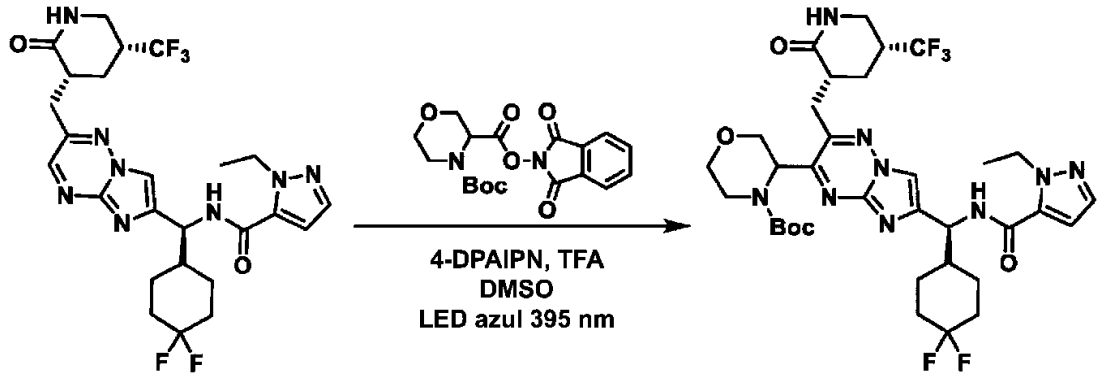
(tetrahidrofuran-3-il)acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (67,7 mg, 246 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 40 % -60 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (5,00 mg, 7,34 µmol, 5,96 % de rendimiento, 95,8 % de pureza) como un sólido blanco.

El **Compuesto 224** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (1,88 mg, 2,61 µmol, 21,3 % de rendimiento, 90,6 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

El **Compuesto 225** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática); (2,21 mg, 2,99 µmol, 24,4 % de rendimiento, 88,4 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

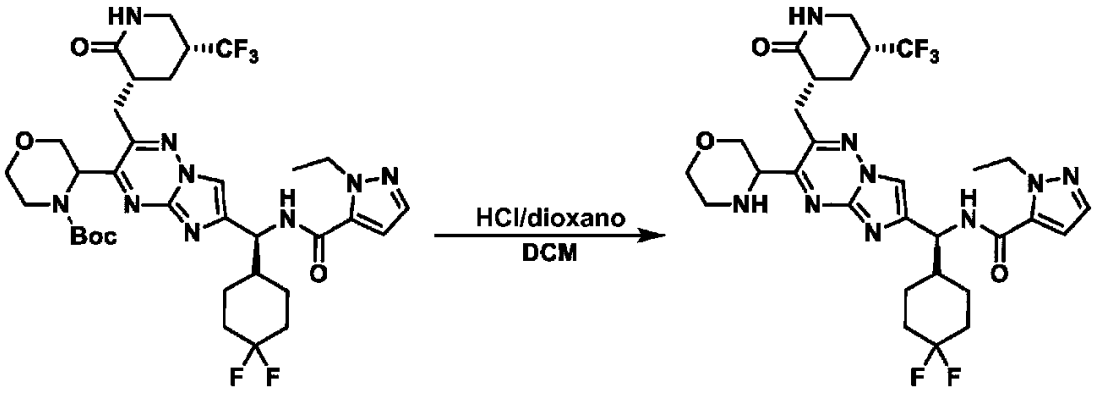
Ejemplo 209. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(morfolin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3- il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 353)



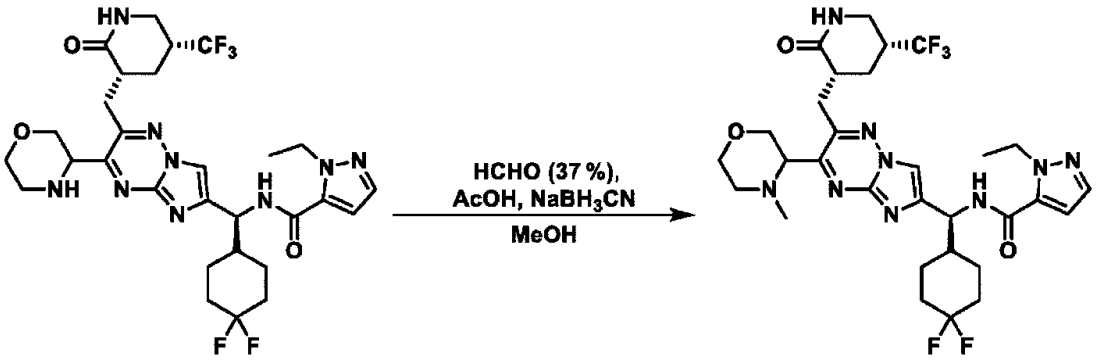
3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (400 mg, 703 µmol, 1,00 eq), 3-(1,3-dioxoisoindolina -2-il)morfolina-3,4-dicarboxilato de 4-(*terc*-butilo) (250 mg, 664 µmol, 0,94 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 50 % - 70 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-

pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)morfolin-4- carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 265 µmol, rendimiento 37,7 %) como un sólido blanco.



A una solución 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 252 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (12,0 M, 1,00 ml, 47,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(morfolin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5 -(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (130 mg, 198 µmol, 78,7 % de rendimiento, 99,8 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 210. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilmorfolin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 404)

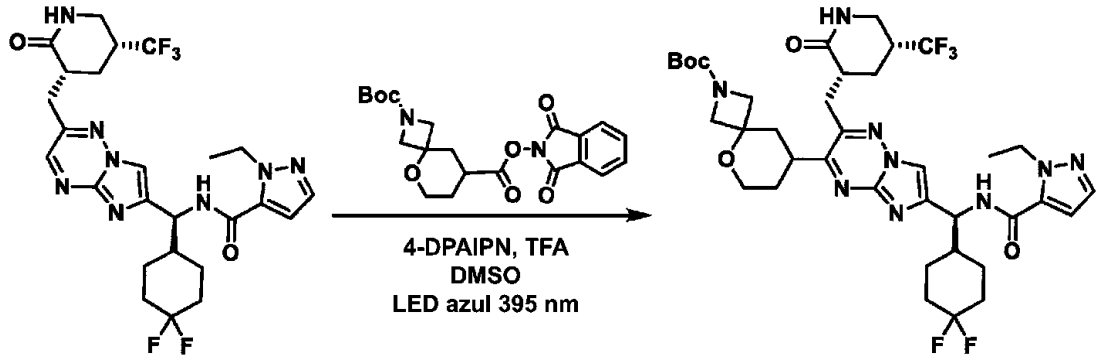


A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(morfolin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 152 µmol, 1,00 eq.) en alcohol metílico (2,00 ml) se le añadió AcOH (55,1 mg, 917 µmol, 52,5 µl, 6,00 eq), $NaBH_3CN$ (33,6 mg, 535 µmol, 3,50 eq) y formaldehído (2,18 g, 26,8 mmol, 2,00 ml, 37,0 % pureza, 175 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC

preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 26 % - 36 % de B durante 10 minutos) (columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 19 % - 39 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilmorfolin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2 -oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5- carboxamida.

El **Compuesto 404** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH/ACN]; B %: 25 %, modo de elución isocrática); (30,63 mg, 43,58 µmol, 28,49 %) y se obtuvo como un sólido blanco.

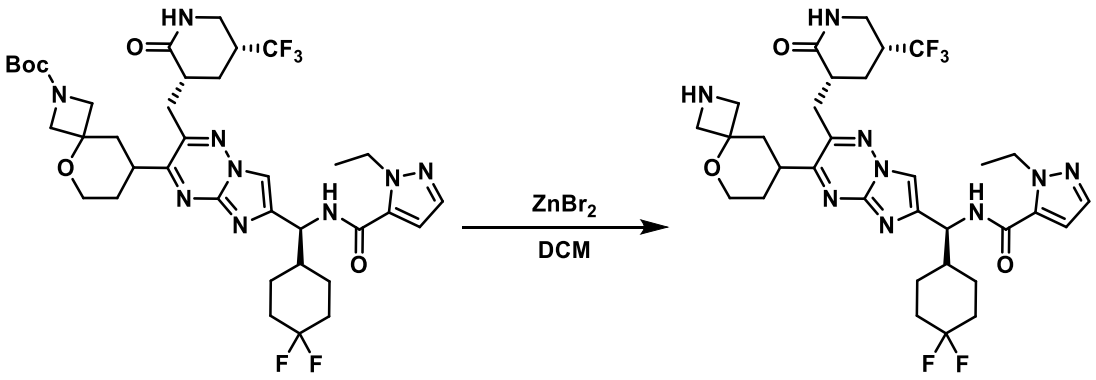
Ejemplo 211. Preparación de 8-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2- oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano-2 -carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 240)



8-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 351 µmol, 1,00 eq), 8-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) 5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano-2,8-dicarboxilato de 2-(terc -butilo) (292 mg, 703 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 44 % - 74 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 8-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa -2-

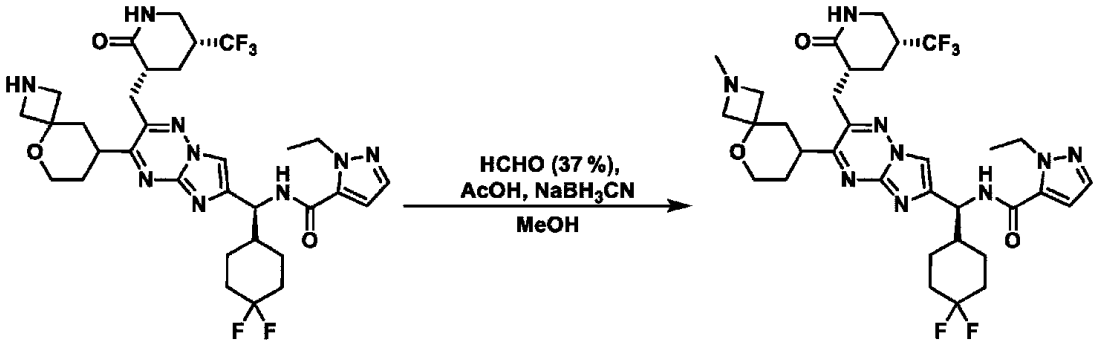
azaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 151 µmol, 42,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 212. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metil-5-oxa-2-azaespiro[3.5] nonan-8-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 354)



A una solución de 8-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa-2-azaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 125 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (2,00 ml) se le añadió $ZnBr_2$ (113 mg, 503 µmol, 25,2 µL, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(5-oxa-2-

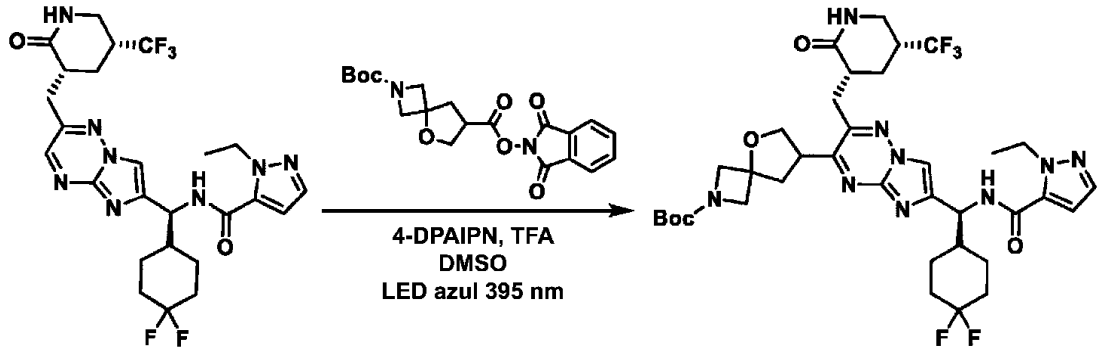
azaespiro [3.5] nonan-8-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 115 µmol, 91,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo.



A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(5-oxa-2-azaespiro [3.5] nonan-8-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, 99,0 µmol, 1,00 eq) en MeOH (3,00 ml) se le añadió HCHO (1,04 g, 12,8 mmol, 958 µL, 37,0 % de pureza, 130 eq), $NaBH_3CN$ (21,7 mg, 346 µmol, 3,50 eq), AcOH (35,6 mg, 594 µmol, 34,0 µL, 6,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición de FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 20 % - 40 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metil-5-oxa-2-azaespiro [3.5] nonan-8-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-

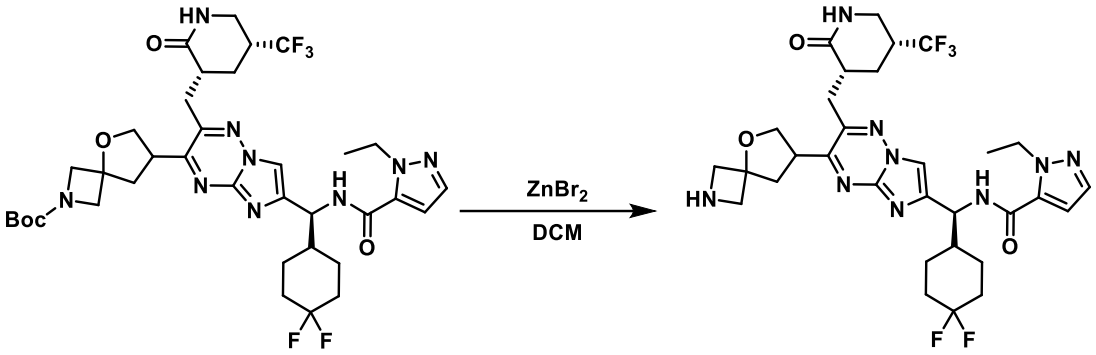
3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (35,78 mg, 49,5 µmol, 50,0 % de rendimiento, 98,0 % de pureza) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 213. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metil-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-7-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 355)



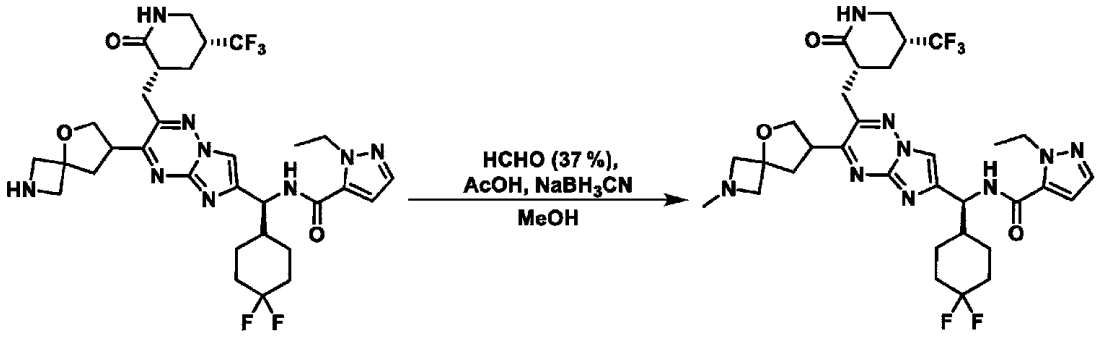
7-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida 200 mg, 351 µmol, 1,00 eq), 7-(1,3-

dioxoisoindolin-2-il)5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-(*terc*-butilo) (283 mg, 703 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición neutra; columna: Waters Xbridge C18 150 mm x 50 mm, 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 38 % - 68 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 7-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa -2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 205 µmol, 58,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo.



A una solución de 7-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)- 2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 64,1 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió $ZnBr_2$ (57,7 mg,

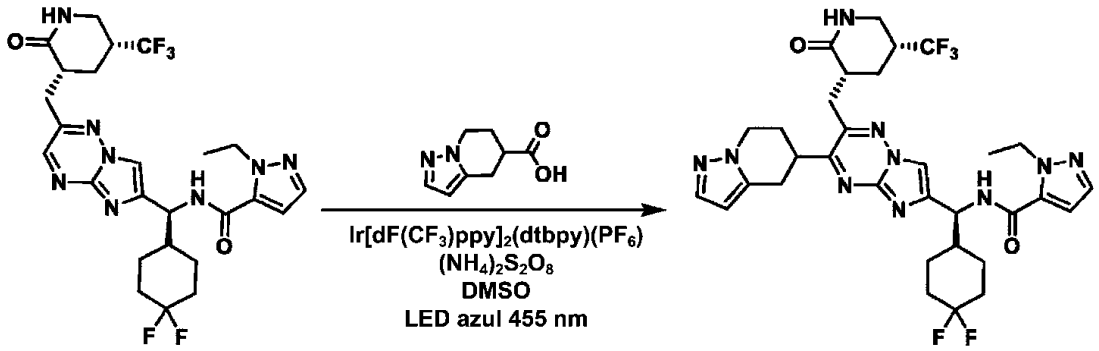
256 µmol, 12,8 µl, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(5-oxa-2-azaespiro [3.4] octan-7-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 58,8 µmol, 91,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.



A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(5-oxa-2-azaespiro [3.4] octan-7-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 58,8 µmol, 1,00 eq) en MeOH (1,00 ml) se añadió AcOH (21,2 mg, 353 µmol, 20,2 µL, 6,00 eq), $NaBH_3CN$ (12,9 mg, 205 µmol, 3,50 eq) y formaldehído (1,09 g, 13,4 mmol, 1,00 ml, 37,0 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria

(condición neutra; columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 35 % - 55 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metil-5-oxa-2-azaespiro [3.4] octan-7-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (19,26 mg, 27,4 µmol, 46,5 % de rendimiento, 98,7 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 214. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a] piridin-5-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (compuesto 358)

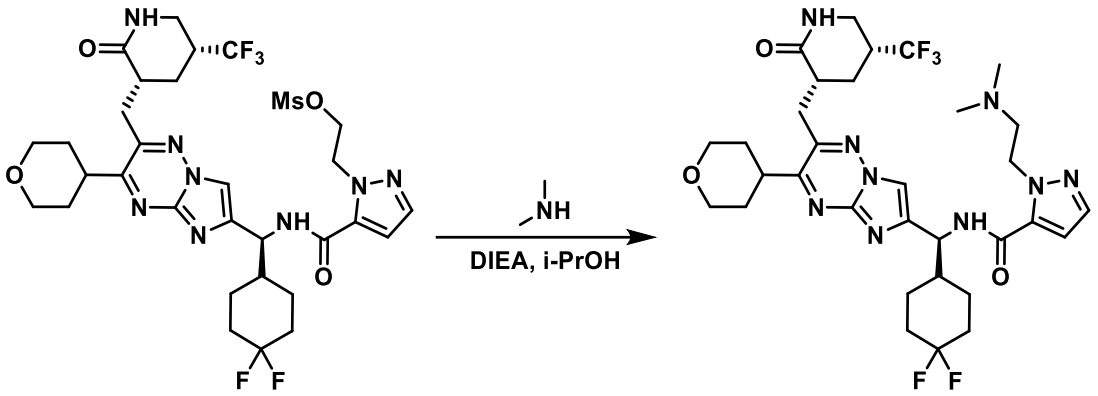


Una mezcla de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq), ácido

4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a] piridin-5-carboxílico (58,4 mg, 351 µmol, 2,00 eq), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (1,97 mg, 1,76 µmol, 0,010 eq), persulfato de amonio (80,2 mg, 351 µmol, 76,4 µL, 2,00 eq) en DMSO (2,00 ml) se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y se irradió con un LED azul de 455 nm. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, acetato de etilo: metanol = 5: 1) y se purificó adicionalmente por HPLC preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 40 % - 64 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]piridin-5-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (21,53 mg, 29,6 µmol, 16,8 % de rendimiento, 94,8 % de pureza) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 215. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-

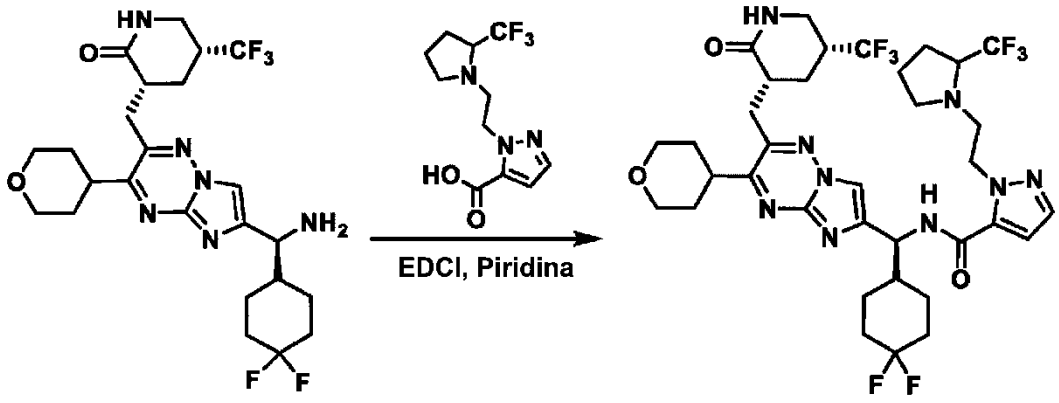
(dimetilamino) etil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 362)



Metanosulfonato de 2-(5-(((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamoil)-*1H*-pirazol-1-il)etilo (70,0 mg, 93,7 µmol, 1,00 eq), dimetilamina (2 M, 140 µl, 3,00 eq) y DIEA (36,3 mg, 281 µmol, 48,9 µl, 3,00 eq) se recogieron en un tubo de microondas en i-PrOH (3,00 ml). El tubo sellado se calentó a 100 °C durante 2 horas bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 22 % - 42 % de B durante 10 minutos) y se purificó adicionalmente por HPLC preparatoria (condición Neu: columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua

(NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 30 % - 50 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (25,54 mg, 34,9 µmol, 37,3 % de rendimiento, 95,3 % de pureza) como un sólido amarillo.

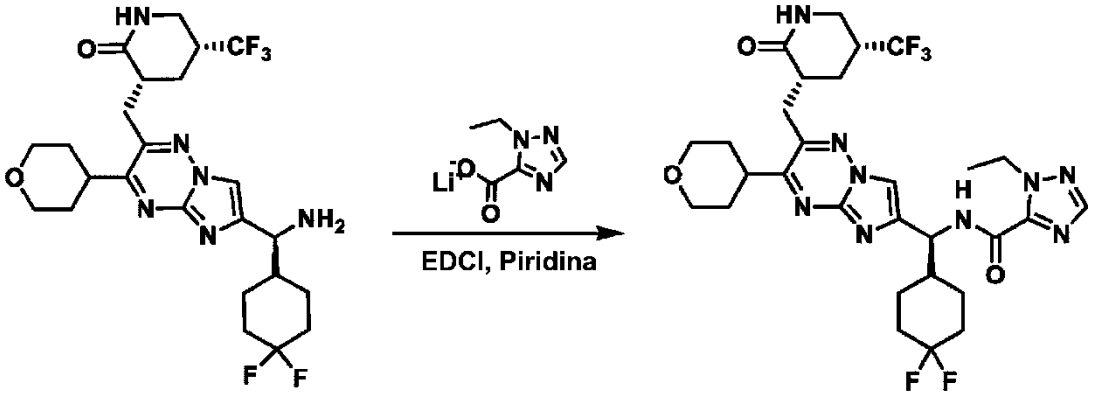
Ejemplo 216. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il) etil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 430)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*- piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etil)-*1H*-pirazol-5-

carboxamida se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (60,0 mg, 113 µmol, 1,00 eq), ácido 1-(2-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)etil)-*1H*-pirazol-5-carboxílico (60,0 mg, 216 µmol, 1,91 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA: columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 52 % - 76 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il)etil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida (55,51 mg, 67,7 µmol, 59,9 % de rendimiento, 96,4 % de pureza) como un sólido blanco.

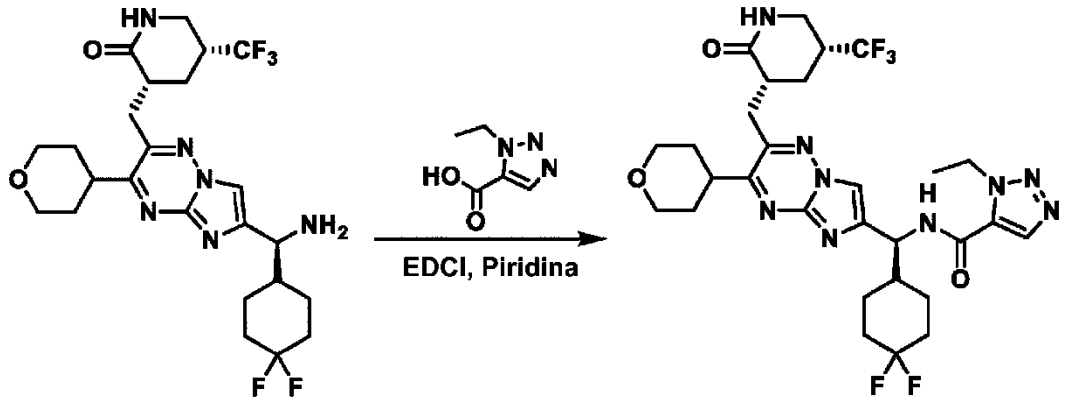
Ejemplo 217. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 363)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H- piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (60,0 mg, 113 µmol, 1,00 eq), 1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de litio (39,6 mg, 282 µmol, 2,50 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, diclorometano:metanol) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 48 % -68 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-

1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (18,97 mg, 27,2 µmol, 24,0 % de rendimiento, 93,8 % de pureza) como un sólido blanco.

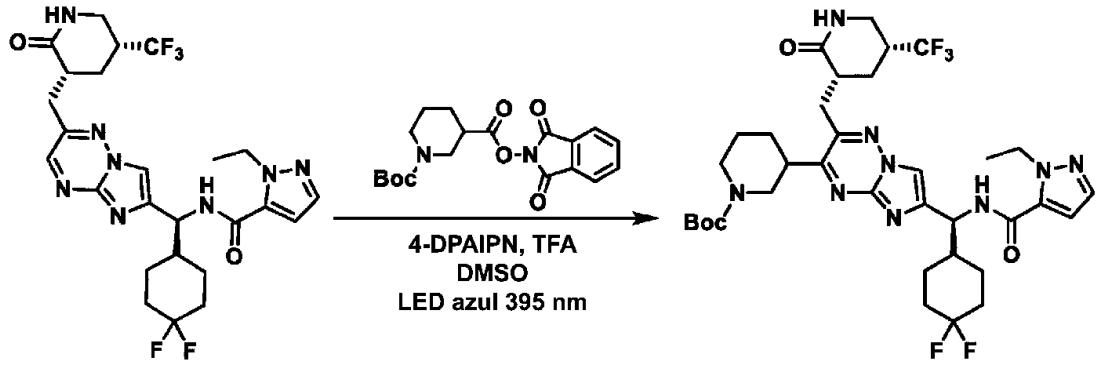
Ejemplo 218. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida (Compuesto 364)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-1,2,3-triazol-5-carboxílico (26,6 mg, 188 µmol, 2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición FA); columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm,

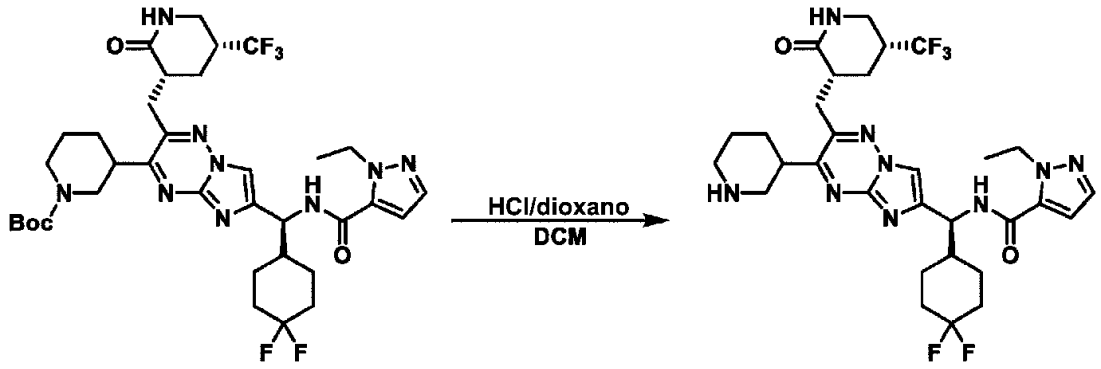
10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 42 % - 66 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida (52,4 mg, 75,4 µmol, 80,0 % de rendimiento, 94,1 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 219. Preparación de 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) piperidina-1-carboxilato (Compuesto 401 y 403)



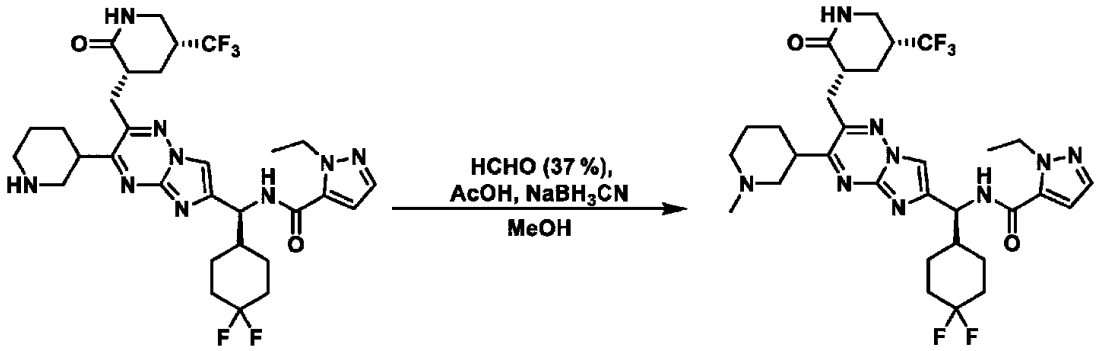
3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se sintentizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (400 mg, 703 µmol, 1,00 eq), 3-(1,3-dioxoisoindolina -2-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (300 mg, 801 µmol, 1,14 eq) y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 51 % - 81 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 332 µmol, 47,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.



A una solución de 3-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) piperidina-1-

carboxilatode *terc*-butilo (245 mg, 325 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,50 ml) se le añadió HCl/dioxano (12 M, 27,1 µL, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-3-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (130 mg, 199 µmol, 61,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.



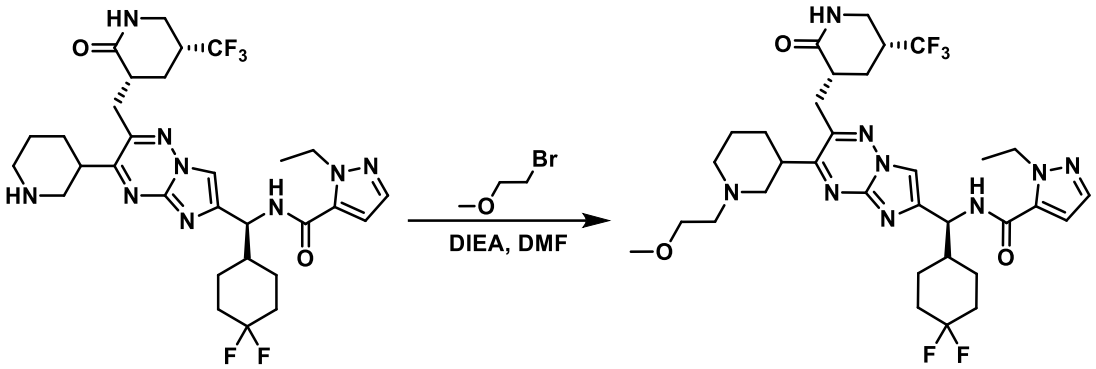
A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 87,1 µmol, 1,00 eq, sal de HCl) en metanol (1,00 ml) se le añadió ácido acético (31,4 mg, 523 µmol, 29,9 µL, 6,00 eq), $NaBH_3CN$ (19,1 mg, 305 µmol, 3,50 eq) y formaldehído (1,09 g, 13,4 mmol,

1,00 ml, 37 % de pureza, 154 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se redujo a presión para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 22 % - 42 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-metilpiperidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida.

El **Compuesto 401** se aisló como el único estereoisómero de primera elución (12,28 mg, 17,8 µmol, 20,5 % de rendimiento, 96,9 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

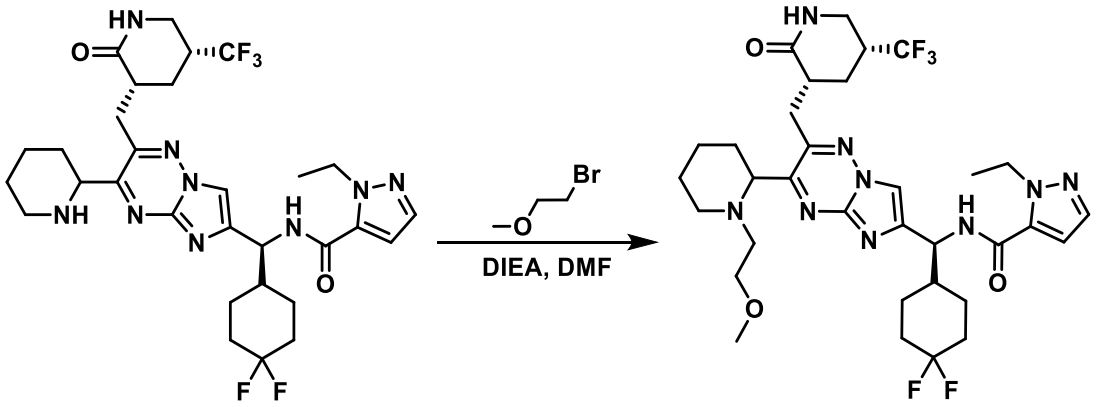
El **Compuesto 403** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución (10,45 mg, 15,5 µmol, 17,8 % de rendimiento, 99,2 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 220. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 226)



A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 92,0 µmol, 1,00 eq) y 1-bromo-2-metoxietano (19,2 mg, 138 µmol, 12,9 µL, 1,50 eq) en DMF (2,00 ml) se le añadió DIEA (35,0 mg, 276 µmol, 48 µL, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 20 % - 40 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (34,37 mg, 46,8 µmol, 50,8 % de rendimiento, 96,7 % de pureza) como un sólido blanco.

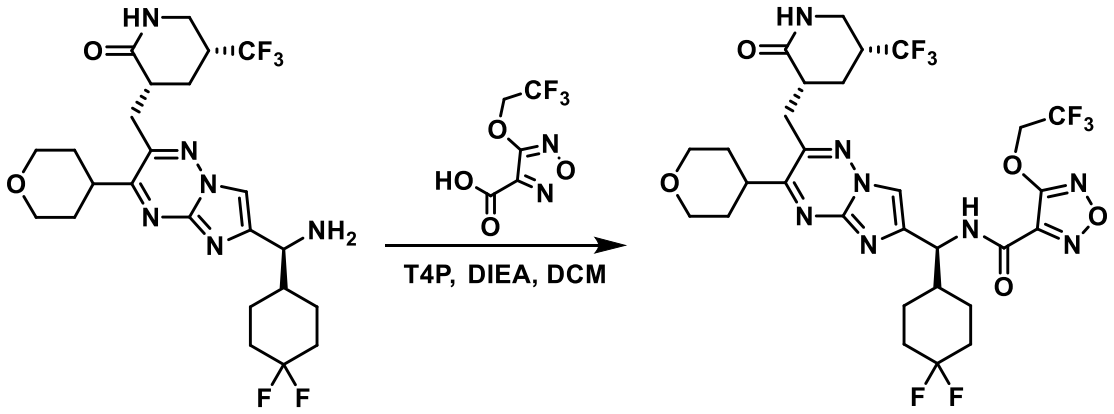
Ejemplo 221. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 369)



A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-2-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 76,7 µmol, 1,00 eq), 1-bromo-2-metoxietano (21,3 mg, 153 µmol, 14,4 µL, 2,00 eq) en DMF (2,00 ml) se le añadió DIEA (29,7 mg, 230 µmol, 40,0 µL, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 20 % - 40 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-

difluorociclohexil)(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (27,9 mg, 36,9 µmol, 48,1 % de rendimiento, 93,7 % de pureza) como un sólido amarillo.

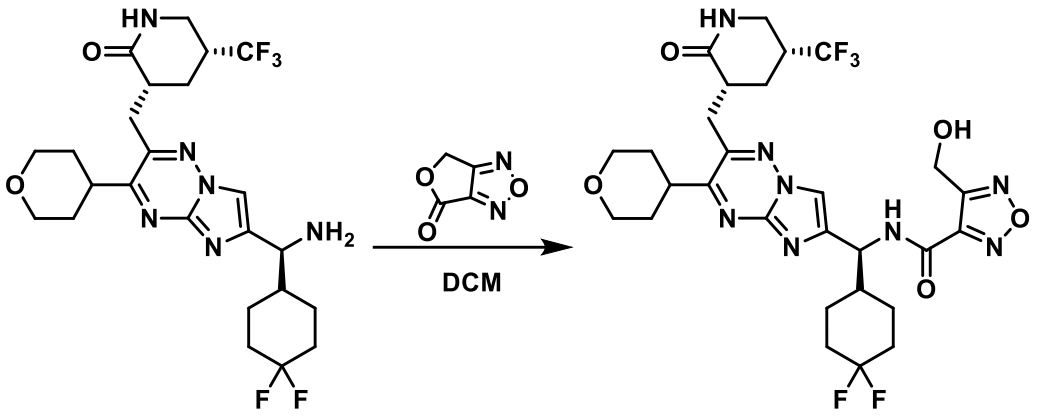
Ejemplo 222. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 372)



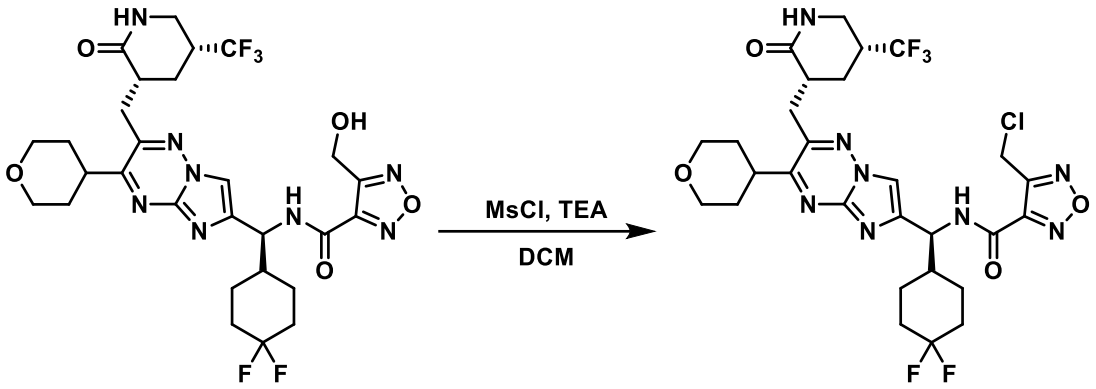
A una solución de (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 94,2 µmol, 1,00 eq), ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (29,9 mg, 141 µmol, 1,50 eq) en diclorometano

(1,00 ml) se le añadió DIEA (60,9 mg, 471 µmol, 82,1 µL, 5,00 eq), T4P (135 mg, 188 µmol, 50,0 % de pureza, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ sat. ac. y agua, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometan: metanol = 10:1) y se purificó adicionalmente por HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 8 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (26,94 mg, 36,9 µmol, 39,2 % de rendimiento, 99,4 % de pureza) como un sólido blanco.

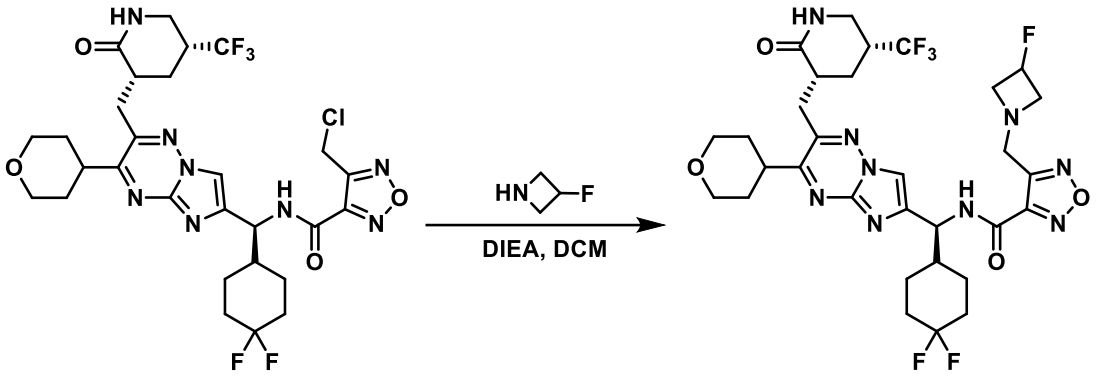
Ejemplo 223. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 373)



A una solución de (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 188 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (2,00 ml) se añadió *4H*,*6H*-furo[3,4-c][1,2,5]oxadiazol-4-ona (35,6 mg, 282 µmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, diclorometan:metanol = 10:1) para producir *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (80,0 mg, 121 µmol) como un sólido amarillo.



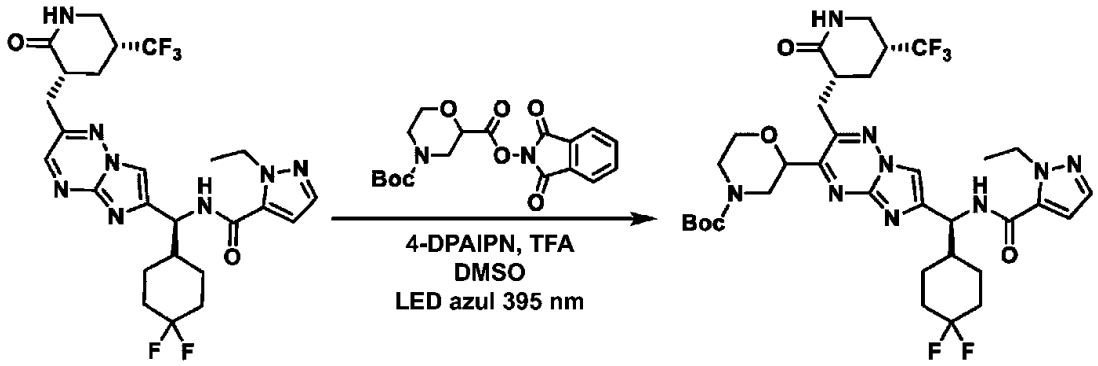
A una solución de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (40,0 mg, 60,9 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 ml) se añadió MsCl (34,8 mg, 304 µmol, 23,5 µL, 5,00 eq) y TEA (30,8 mg, 304 µmol, 42,4 µL, 5,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(clorometil)-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (40,0 mg, 54,4 µmol) como un aceite amarillo.



A una solución de 4-(clorometil)-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (40,0 mg, 54,4 µmol, 1,00 eq) y 3-fluoroazetidina (18,2 mg, 163 µmol, 3,00 eq, sal de HCl) en diclorometano (1,00 ml) se añadió DIEA (35,1 mg, 272 µmol, 47,4 µL, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparatoria (condición de FA); columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 28 % - 46 % de B durante 9 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-(3-

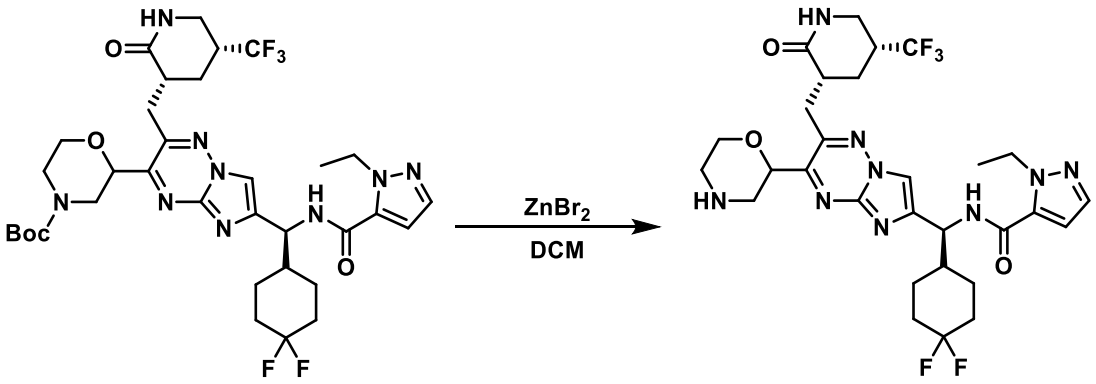
fluoroazetidin-1-il) metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (95,2 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 224. Preparación de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metilmorfolin-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-((trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 376 y 382)



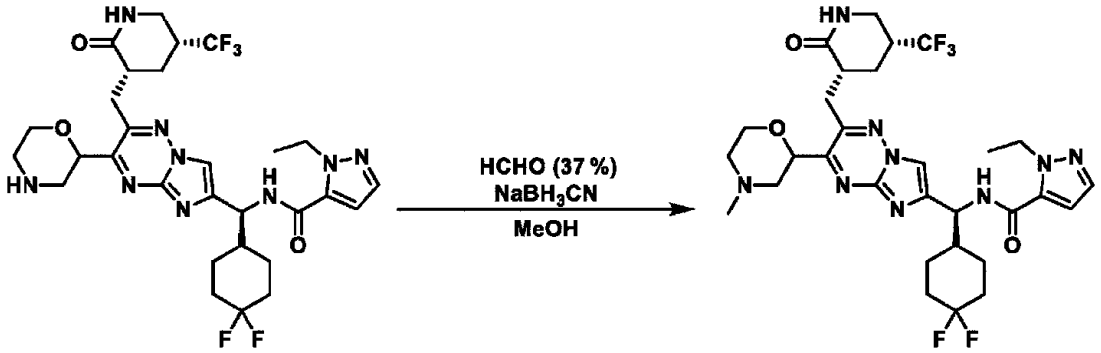
2-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 351 µmol, 1,00 eq), 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) morfolina-2,4-dicarboxilato de 4-(*terc*-butilo) (264 mg, 703 µmol, 2,00 eq) y se purificó por

HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 45 % - 75 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 2-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 172 µmol, 49,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo.



A una solución de 2-(6-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 132 µmol, 1,00 eq) en DCM (3,00 ml) se añadió $ZnBr_2$ (149 mg, 663 µmol, 33,2 µl, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(morfolin-

2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (86,0 mg, 131 µmol, 99,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.



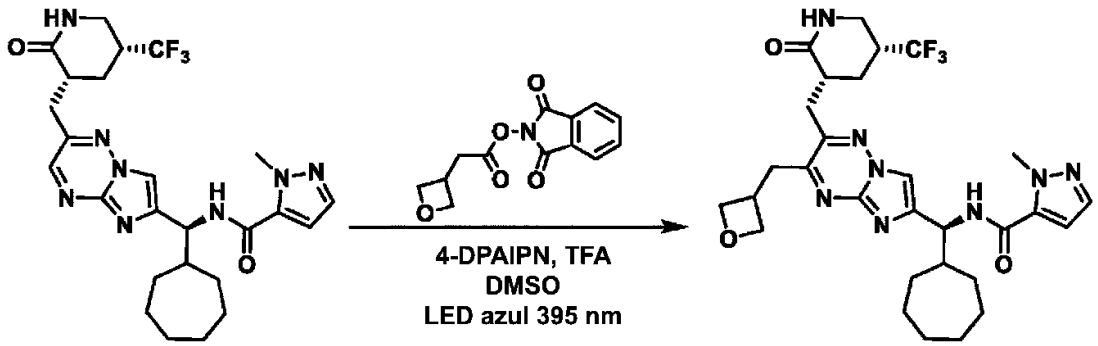
A una solución de *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(morfolin-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (86,0 mg, 131 µmol, 1,00 eq) en metanol (1,50 ml) se añadió $NaBH_3CN$ (24,8 mg, 394 µmol, 3,00 eq) y formaldehído (1,39 g, 17,1 mmol, 1,27 ml, 37 % de pureza, 130 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se redujo a presión para dar un residuo que se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 22 % - 42 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilmorfolin-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-

2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (75,0 mg, 112 µmol, 85,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

El **Compuesto 376** se aisló como el único estereoisómero de primera elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática); (25,88 mg, 38,41 µmol, 34,2 % de rendimiento, 99,1 % de pureza) y se obtuvo como un sólido naranja.

El **Compuesto 382** se aisló como el único estereoisómero de segunda elución mediante purificación mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-*i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrática); (27,27 mg, 39,86 µmol, 35,4 % de rendimiento, 97,6 % de pureza) y se obtuvo como un sólido naranja.

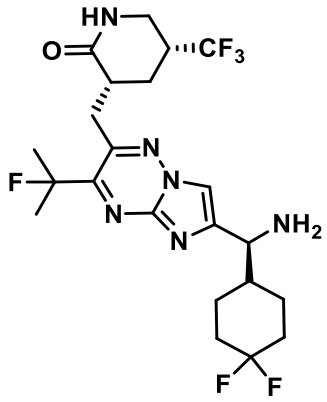
Ejemplo 225. Preparación de *N*-((*S*)-cicloheptil(3-(oxetan-3-ilmetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 377)



N-((*S*)-cicloheptilo (3-(oxetan-3-ilmetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 7 con *N*-((*S*)-cicloheptil(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 187 µmol, 1,00 eq), 2-(oxetan-3-il) acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (98,1 mg, 375 µmol, 2,00 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, acetato de etilo: metanol = 5: 1) y después se purificó por HPLC preparatoria (condición Neu: columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 40 % - 60 % de B durante 8 minutos) y se purificó adicionalmente mediante SFC preparatoria (columna: Regis (S,S) Whelk - O1 (250 mm x 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - ACN/ *i*-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 55 %, modo de elución isocrática) para producir *N*-((*S*)-cicloheptil(3-(oxetan-3-ilmetil)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-

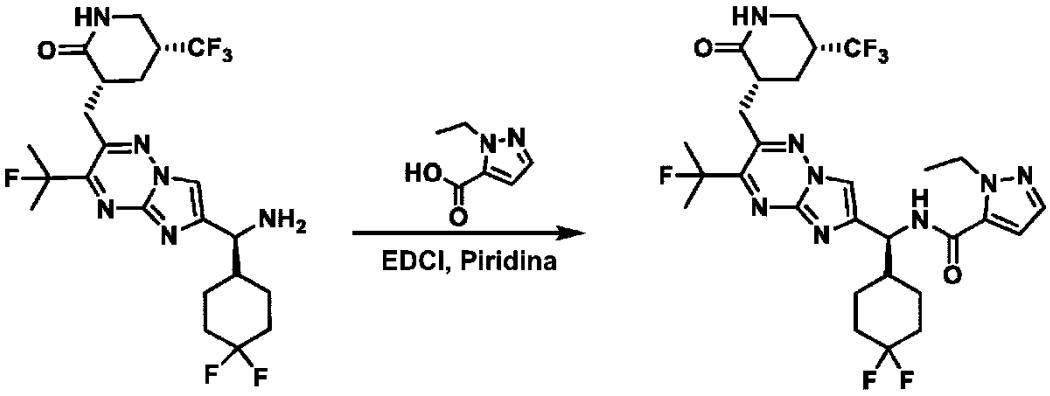
1H-pirazol-5-carboxamida (11,72 mg, 18,1 µmol, 9,65 % de rendimiento, 93,2 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 226. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 233)



(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintentizó según el Procedimiento general 1, usando (*3R*,*5R*)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y 2-fluoro-

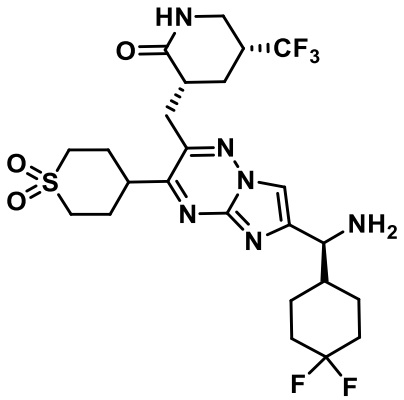
2-metilpropanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y Procedimiento general 3, usando ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino (4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(2-fluoropropan-2-il)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (34,0 mg, 67,1 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico (16,0 mg, 114,1 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30

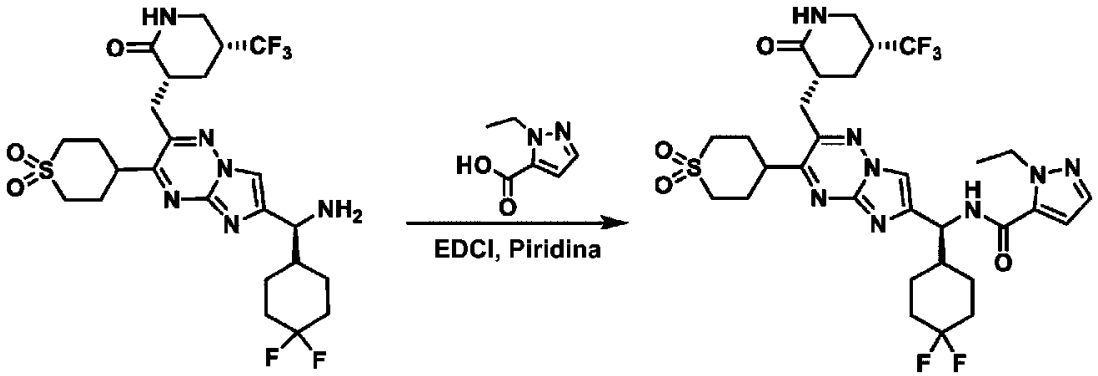
minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-fluoropropan-2-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (9,45 mg, 14,3 µmol, 21,3 % de rendimiento, 95,0 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 227. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 234)



(*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se sintetizó según el Procedimiento general 1, usando (*3R*,*5R*)-3-((3- amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y (*S*)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2- oxopropil)carbamato

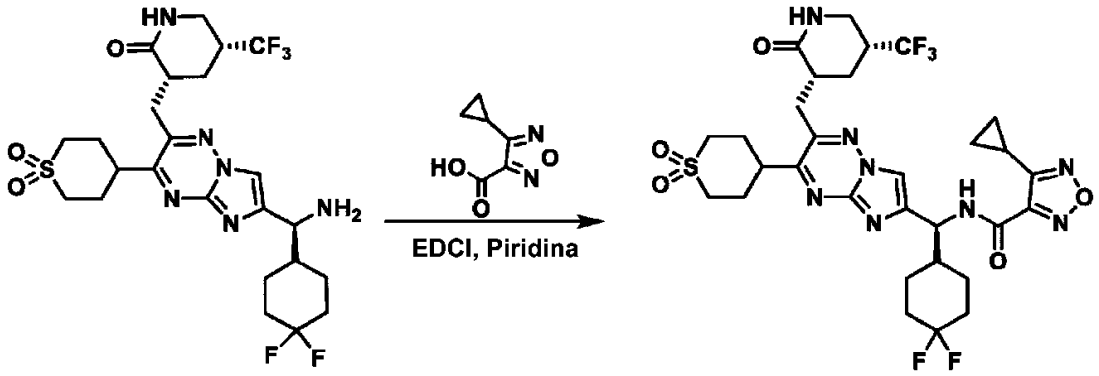
de bencilo, Procedimiento general 7, usando ((*1S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo) imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo y tetrahidro-*2H*-tiopiran-4-carboxilato de 1,1-dióxido de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, y Procedimiento general 3, usando ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo -5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo.



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tio-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-

(trifluorometil)piperidin-2-ona (26,0 mg, 44,9 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*- pirazol-5-carboxílico (10,7 mg, 76,4 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para producir *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6 -il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (11,41 mg, 15,0 µmol, 33,3 % de rendimiento, 92,0 % de pureza) como un sólido blanco.

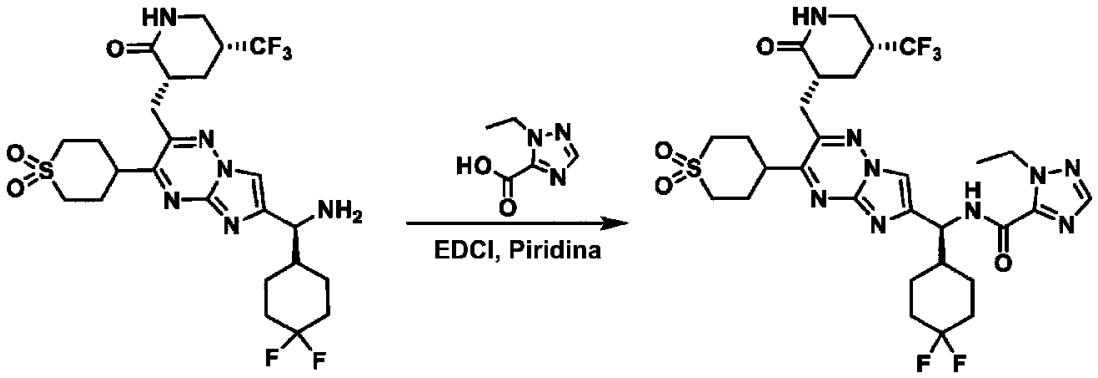
Ejemplo 228. Preparación de 4-ciclopropil-N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 243)



4-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-

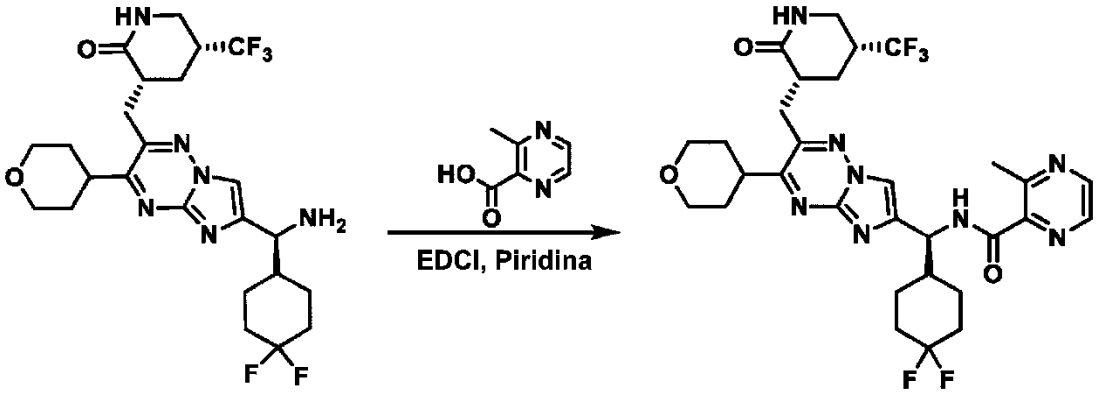
oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R,5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tio-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (20,0 mg, 34,6 µmol, 1,00 eq), ácido 4-ciclopropil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (9,1 mg, 58,8 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar 4-ciclopropil-*N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (9,16 mg, 12,5 µmol, 36,3 % de rendimiento, 97,8 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 229. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R,5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 248)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-((trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6, con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tio-4-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (20,0 mg, 34,6 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxílico (8,3 mg, 58,8 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1,1-dioxidotetrahidro-*2H*-tiopiran-4-il)-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida (1,24 mg, 1,6 µmol, 4,5 % de rendimiento, 88,0 % de pureza) como un sólido blanco.

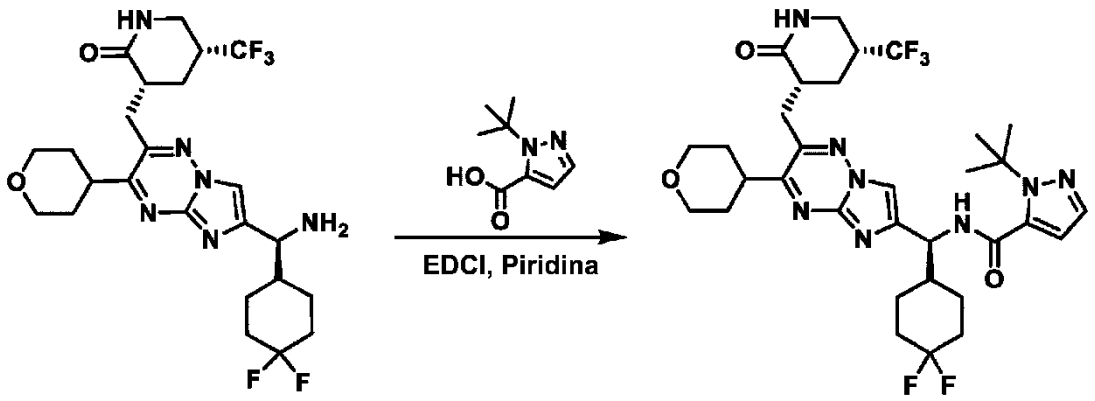
Ejemplo 230. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 246)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-metilpirazina-2-carboxamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (15,0 mg, 28,3 µmol, 1,00 eq), ácido 3-metilpirazina-2-carboxílico (6,6 mg, 48,1 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-

oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-metilpirazina-2-carboxamida (11,4 mg, 15,9 µmol, 56,3 % de rendimiento, 90,7 % de pureza) como un sólido blanco.

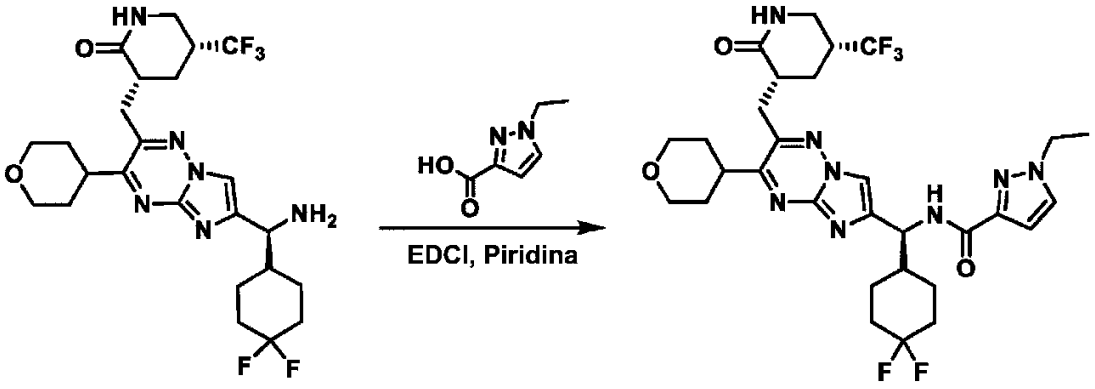
Ejemplo 231. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida de 1-(*terc*-butilo) (Compuesto 414)



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida de 1-(*terc*-butilo) se sintetizó siguiendo el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (10,0 mg, 18,8 µmol, 1,00 eq), ácido *1H*-pirazol-5-carboxílico de 1-

(*terc*-butilo) (5,4 mg, 32,0 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-*1H*-pirazol-5-carboxamida de 1-(*terc*-butilo) (8,40 mg, 11,3 µmol, 59,9 % de rendimiento, 91,5 % de pureza) como un sólido blanco.

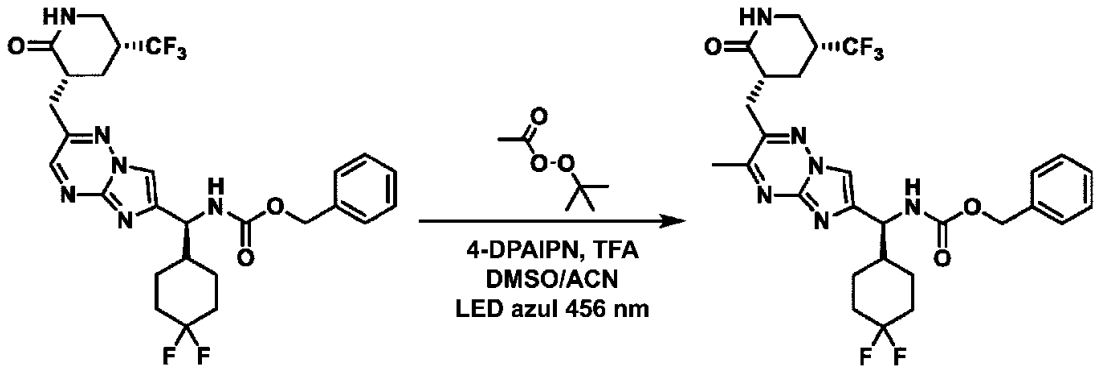
Ejemplo 232. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 418)



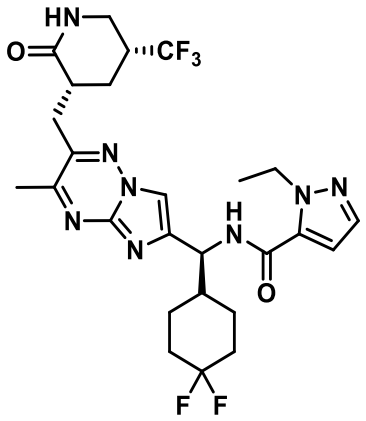
N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-

il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-3-carboxamida se sintetizó según el Procedimiento general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (10,0 mg, 18,8 µmol, 1,00 eq), ácido 1-etil-*1H*- pirazol-3-carboxílico (4,5 mg, 32,0 µmol, 1,70 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 mm x 21,2 mm, 5 um; fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 30 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-3-carboxamida (7,75 mg, 11,5 µmol, 61,0 % de rendimiento, 96,9 % de pureza) como un sólido blanco.

Ejemplo 233. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil- 2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H* -pirazol-5-carboxamida (Compuesto 235)



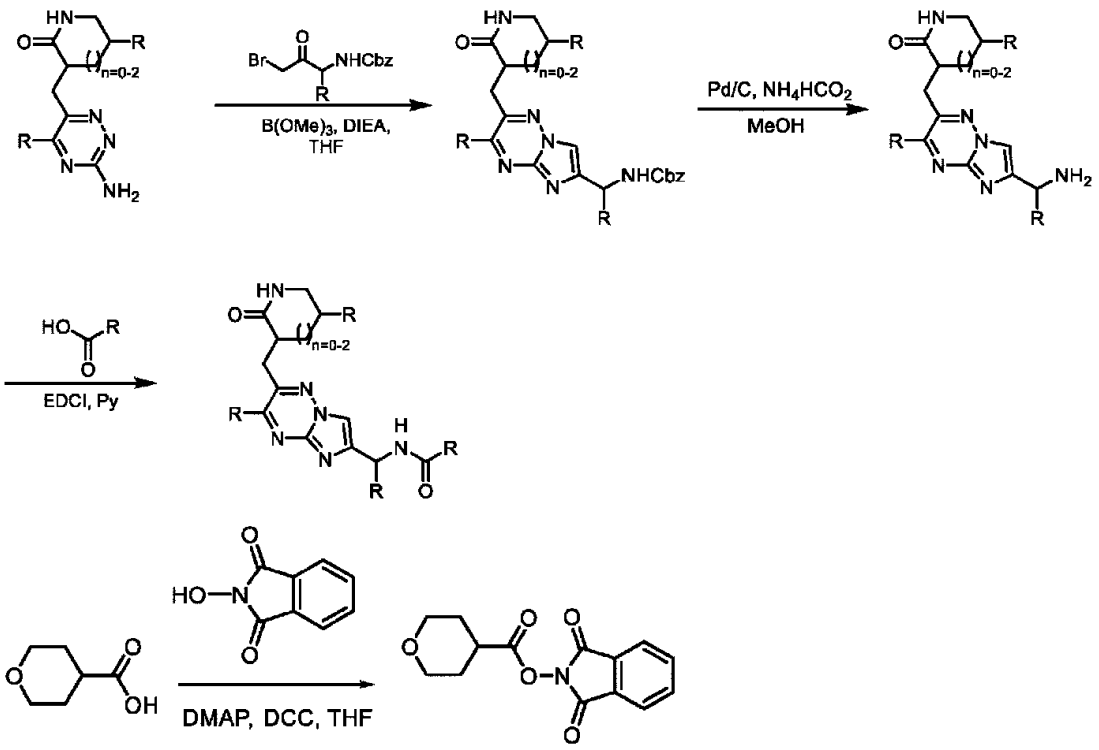
A una solución de ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (50,0 mg, 86,1 µmol, 1,00 eq) y etanoperoxpato de terc-butilo (113,8 mg, 431 µmol, 5,00 eq, 50 % en peso en alcoholes minerales inodoros) en DMSO (0,80 ml) y acetonitrilo (0,20 ml) se le añadió 4-DPAIPN (2 % en mol) (1,37 mg, 1,70 µmol, 0,020 eq) seguido de TFA (98 mg, 861 µmol, 66 µL, 10,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas, se irradió con un LED azul de 456 nm. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano: metanol = 9:1) para proporcionar ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (18,0 mg, 30,3 µmol, 35,15 % de rendimiento) como un aceite amarillo.



N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxamida (2,23 mg, 3,3 µmol, 12,6 % de rendimiento, 86 % de pureza) se sintentizó de acuerdo con Procedimiento general 3, usando ((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo, y el Procedimiento general 6, usando (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-metilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona y ácido 1-etil-*1H*-pirazol-5-carboxílico.

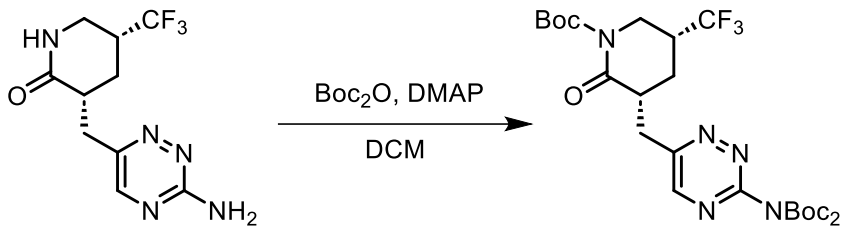
Ejemplo 234. Esquema general M

Esquema general M



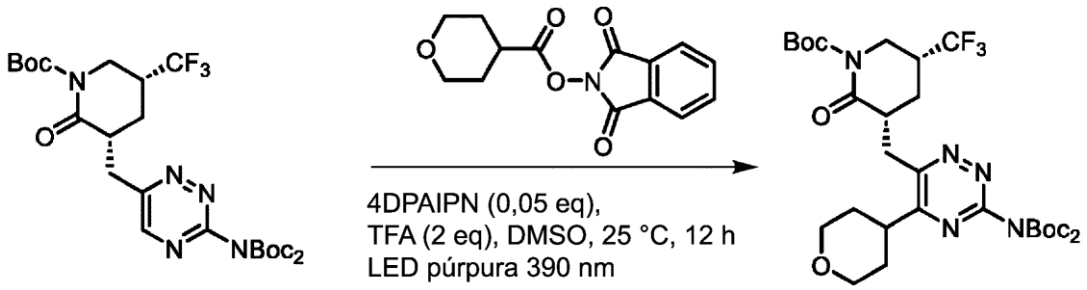
A una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (30,0 g, 231 mmol, 1,00 eq) en THF (300 ml) se le añadió DMAP (2,82 g, 23,1 mmol, 0,100 eq), DCC (57,1 g, 277 mmol, 56,0 ml, 1,20 eq) y 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (41,4 g, 254 mmol, 1,10 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró con THF (500 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 3: 1) para proporcionar tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (55,0 g, 200 mmol, 86,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,81

- 7,73 (m, 2H), 4,08 - 3,92 (m, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 2,89 (m, 1H), 2,14 - 1,88 (m, 4H).



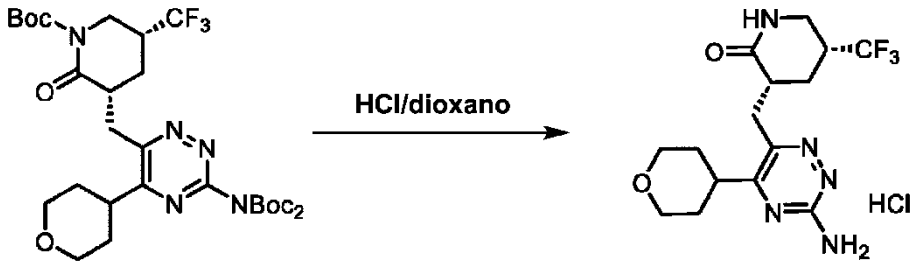
A una solución de (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (3,00 g, 10,9 mmol, 1,00 eq) en DCM (30,0 ml) se le añadió Boc_2O (10,7 g, 49,0 mmol, 11,2 ml, 4,50 eq) y DMAP (266 mg, 2,18 mmol, 0,200 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (50,0 ml) y DCM (50,0 ml * 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50,0 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 100: 1 a 1: 1) para proporcionar (3R, 5R)-3-((3-(bis (terc-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 8,69 mmol, 79,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 4,34 (dd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 14,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J_1 = 6,0, J_2 =

14,8 Hz, 1H), 3,51 (dd, J_1 = 7,2, J_2 = 14,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 1H), 3,13 (dd, J_1 = 5,6, J_2 = 14,8 Hz, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 18H).

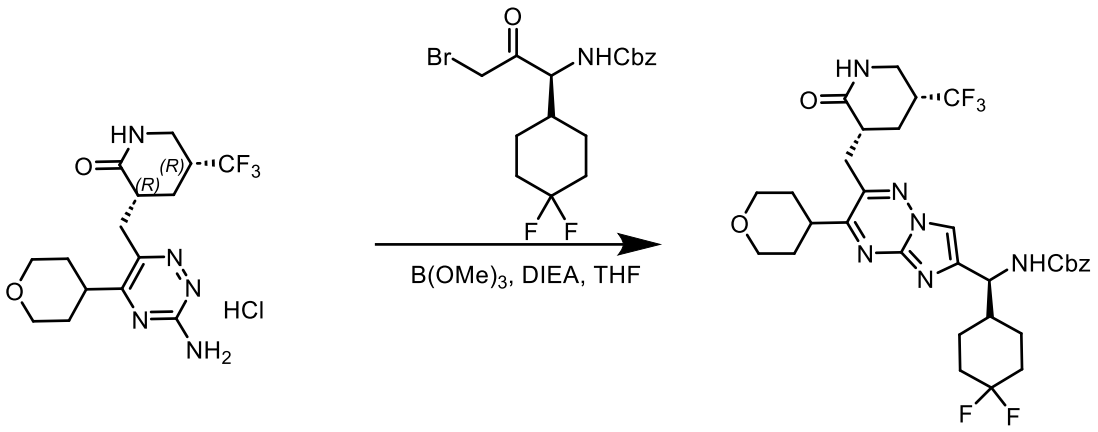


A una solución de (3R,5R)-3-((3-(bis(terc-butoxicarbonil) amino)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 5,21 mmol, 1,00 eq) y tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (2,87 g, 10,4 mmol, 2,00 eq) en DMSO (30,0 ml) se le añadió 2, 4, 5, 6-tetrakis (N-fenilanilino) benceno-1,2-dicarbonitrilo (207 mg, 260 µmol, 0,0500 eq) y TFA (1,19 g, 10,4 mmol, 774 µL, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (50,0 ml) y EtOAc (50,0 ml x 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50,0 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (eluyendo con 55-85 % de agua ACN (ácido fórmico al 0,1 %),

Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 um) para proporcionar (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,93 g, 2,93 mmol, 56,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 660,3 *m/z*.



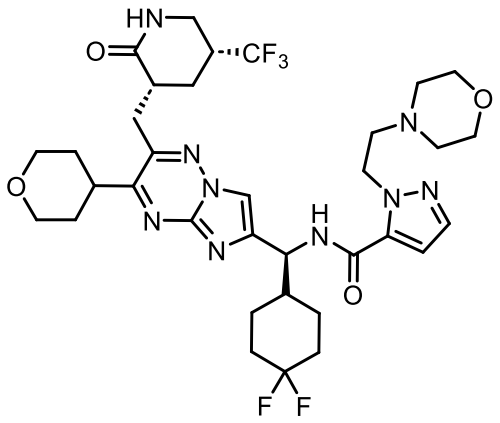
A una solución de (3R,5R)-3-((3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,93 g, 2,93 mmol, 1,00 eq) en HCl/dioxano (4,00 M, 20,0 ml, 27,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,00 g, crudo) como un sólido marrón. LCMS $[M+H]^+$ = 360,1 *m/z*.



A una solución de clorhidrato de (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (1,00 g, 2,78 mmol, 1,00 eq) y (S)-(3-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (1,69 g, 4,17 mmol, 1,50 eq) en THF (15,0 ml) se le añadió DIEA (1,80 g, 13,9 mmol, 2,42 ml, 5,00 eq) y $B(OMe)_3$ (1,45 g, 13,9 mmol, 1,57 ml, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (50,0 ml) y AtOAc (50,0 ml x 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50,0 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH = 100: 1 a 10: 1) para proporcionar (S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-

il)metil)carbamato de bencilo (1,60 g, 2,41 mmol, 86,5 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS $[M+H]^+$ = 665,4 *m/z*.

Ejemplo 235. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 378)

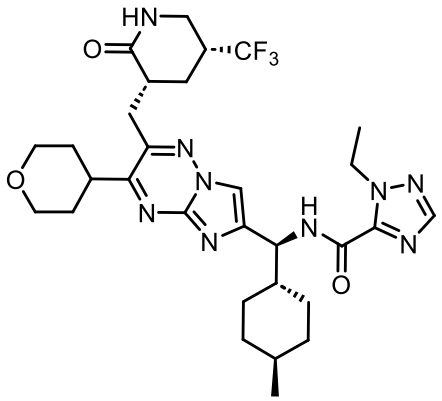


N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó según General Procedimiento 6, usando (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (205 mg, 388 µmol) y ácido 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol-5 -carboxílico (170 mg, 776 µmol) para proporcionar 1-(2-bromoetil)-N-((S)-(4,4-

difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida, que se convirtió en el compuesto del título en el siguiente procedimiento: 1-(2-bromoetil)-N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 82,0 µmol, 1,00 eq), morfolina (14,2 mg, 164 µmol, 14,4 µL, 2,00 eq) y DIEA (21,2 mg, 164 µmol, 28,5 µL, 2,00 eq) se combinaron en un tubo de reacción de microondas y se diluyeron con *i* -PrOH (3,00 ml). El tubo sellado se calentó a 100 °C durante 2 horas bajo microondas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (eluyendo con 26 % -46 % de agua (ácido fórmico al 0,1 %) y ACN, YMC Triart C18 150 x 25 mm, 5 um) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (4,06 mg, 5,16 µmol, 6,29 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 236. Preparación de 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-

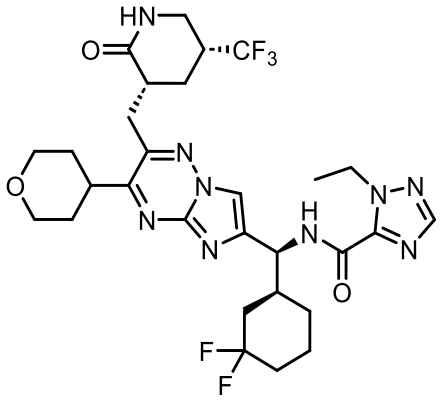
piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 383)



1-etil-N-(S)-(1r, 4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida se preparó de acuerdo con el Procedimiento general 3, usando (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 278 µmol) y ((S)-3-bromo-1-(1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (149 mg, 390 µmol), procedimiento General 4, usando ((S)-(1r, 4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (130 mg, 202 µmol), y Procedimiento general 6, usando (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-

piran-4-ilo)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (80,0 mg, 157 µmol) y 1-etil-1H- 1,2,4-triazol-5-carboxilato de litio (46,6 mg, 315 µmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,8 mg, 16,2 µmol, rendimiento del 10,3 %).

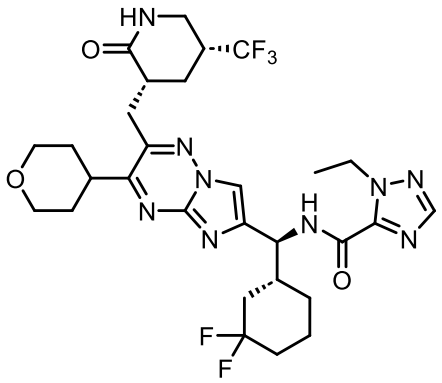
Ejemplo 237. Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 422)



N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida se preparó según el Procedimiento general 3, usando (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (150 mg,

417 µmol) y ((S)-3-bromo-1-((S)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (253 mg, 626 µmol), Procedimiento general 5, usando ((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil) piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (150 mg, 225 µmol), y Procedimiento general 6, usando (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((S)-3,3-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-pirano -4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (35,0 mg, 65,9 µmol) y ácido 1-etil -1H-1,2,4-triazol-5-carboxílico (14,5 mg, 98,9 µmol) para proporcionar el compuesto del título (24,5 mg, 36,9 µmol, rendimiento del 55,9 %) en forma de un sólido blanco.

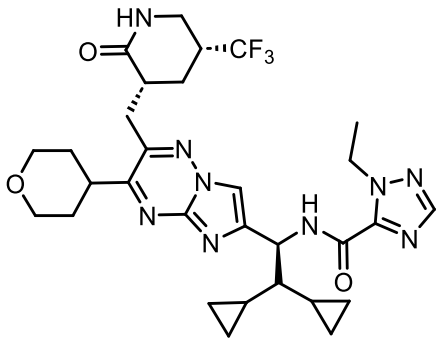
Ejemplo 238. Preparación de N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 384)



N-((S)-((S)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida se preparó según el Procedimiento general 3, usando (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 278 µmol) y ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-oxopropil)carbamato de bencilo (134 mg, 333 µmol), Procedimiento general 4, usando ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil) piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (170 mg, 255 µmol), y Procedimiento general 6, usando (3R,5R)-3-((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-pirano -4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (90,0 mg, 169 µmol) y ácido 1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxílico (59,8 mg, 424 µmol)

para proporcionar el compuesto del título (18,49 mg, 27,3 µmol, rendimiento 16,1 %) como un sólido blanco.

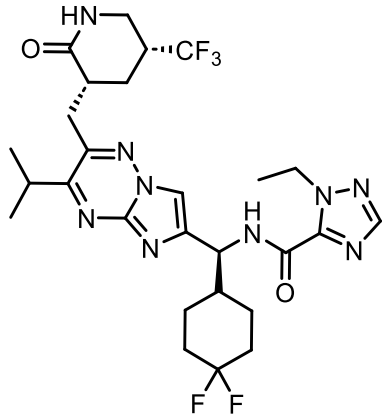
Ejemplo 239. Preparación de N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 385)



N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida se preparó según el Procedimiento general 3, usando (3R,5R)-3-((3-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-triazin-6-il)metil)- 5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 278 µmol) y (S)-(4-bromo-1,1-diciclopropil-3-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (158 mg, 417 µmol), Procedimiento general 4, usando ((S)-2,2-diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3 -(tetrahidro-2H-

piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)carbamato de bencilo (130 mg, 202 µmol) y el Procedimiento general 6, usando (3R,5R)-3-((6-((S)-1-amino-2,2-diciclopropiletil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (50,0 mg, 98,7 µmol) y ácido 1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxílico (27,8 mg, 197 µmol) para proporcionar el compuesto del título (10,9 mg, 17,3 µmol, 16,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

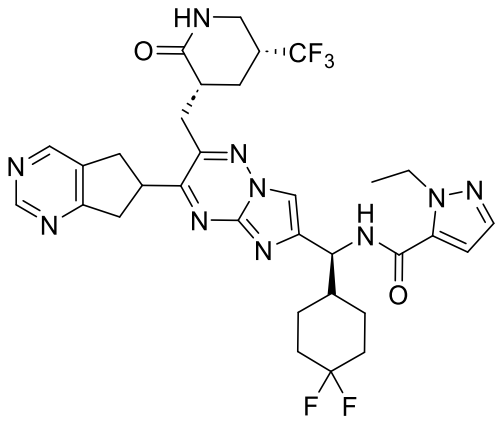
Ejemplo 240. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (Compuesto 386)



N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-

1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida se preparó según el Procedimiento general 7, usando ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (120 mg, 206 µmol) e isobutirato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (96,4 mg, 413 µmol), Procedimiento general 4, usando ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropil-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (80,0 mg, 128 µmol) y Procedimiento general 6, usando (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil)) metil)-3-isopropilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (40,0 mg, 81,8 µmol) y 1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo (24,2 mg, 163 µmol) para proporcionar el compuesto del título (25,3 mg, 41,0 µmol, 50,1 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

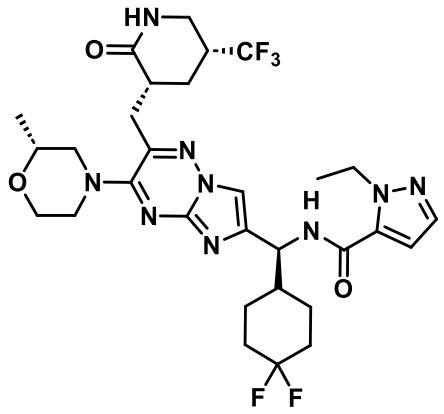
Ejemplo 241. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-6-il)-2-(((3R,5R)-2 -oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 400 y 402)

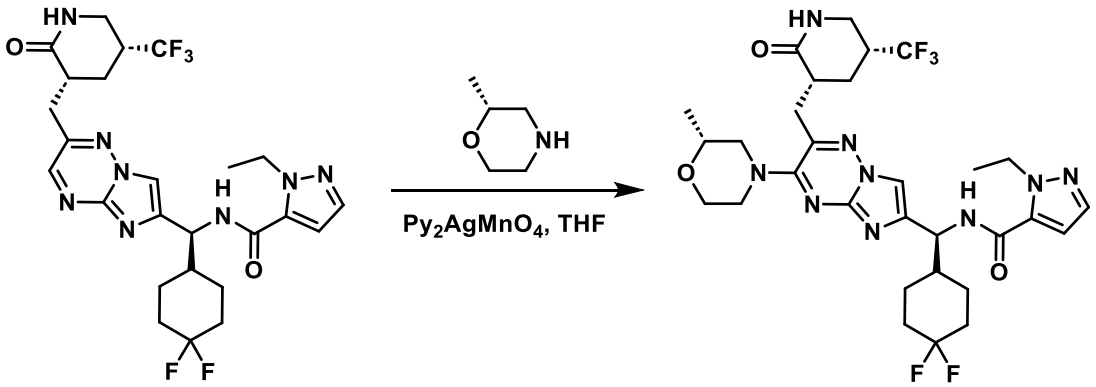


N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-6-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo -5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó según el Procedimiento general 7, usando N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol) y -6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-6-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (54,4 mg, 175 µmol) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros, que se purificaron adicionalmente mediante SFC preparatoria quiral (eluyendo con 30 % de ACN en agua (ácido fórmico al 0,1 %), Daicel Chiralpak AD (250 x 30, 10 um)) para producir 26872 como el estereoisómero único de primera elución (13,9 mg, 19,4 µmol, 22,1 % de rendimiento) como un sólido blanco y 26875 como único

estereoisómero de segunda elución (12,4 mg, 17,6 µmol, 20,0 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 242. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2 (((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 282)

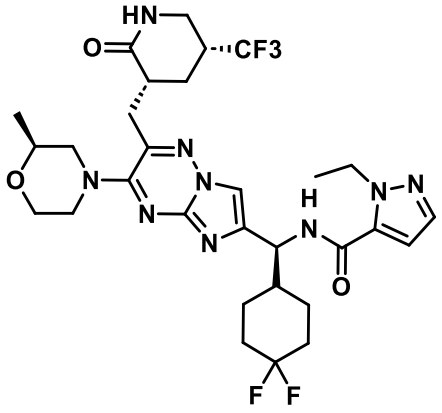


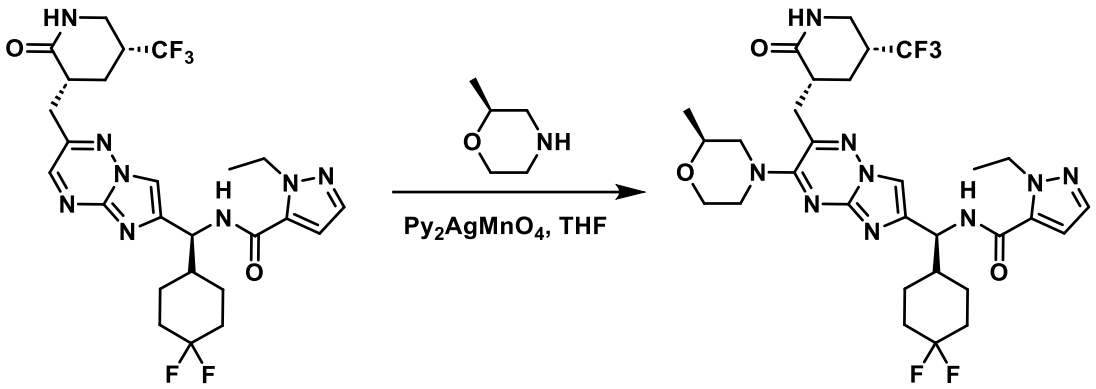


La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con (R)-2-metilmorfolina (177 mg, 1,76 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (170 mg, 439 µmol, 5,00 eq) en THF (0,09 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 30 % -50 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (34,29 mg, 51,25 mol, 58 % de rendimiento).

Ejemplo 243. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 283)

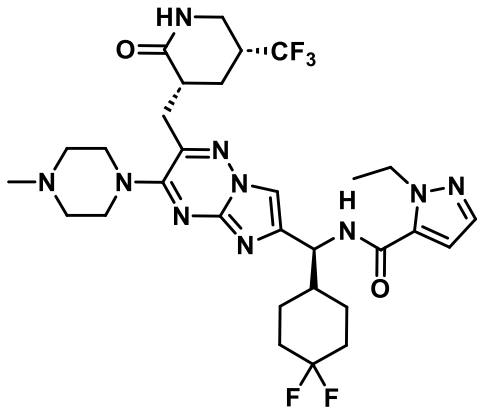


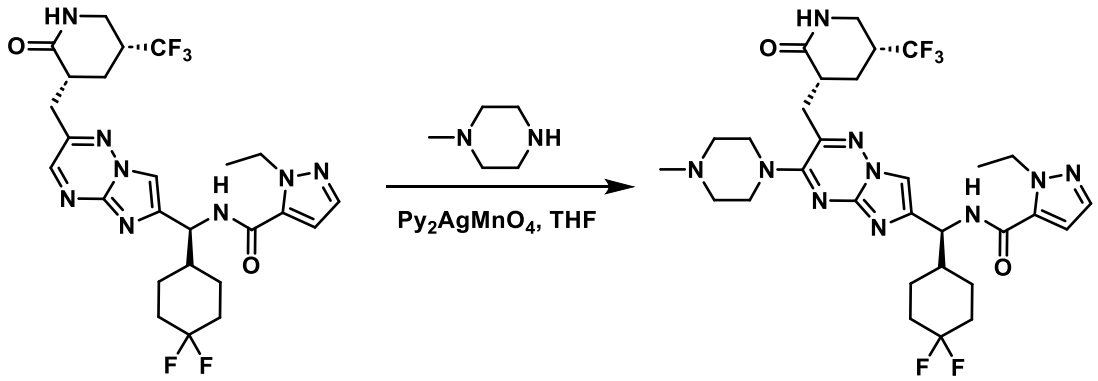


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con (S)-2-metilmorfolina (177 mg, 1,76 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (170 mg, 439 µmol, 5,00 eq) en THF (0,09 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 30 % -50 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (23,79 mg, 35,42 g mol, 40 % de rendimiento).

Ejemplo 244. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-

(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 296)

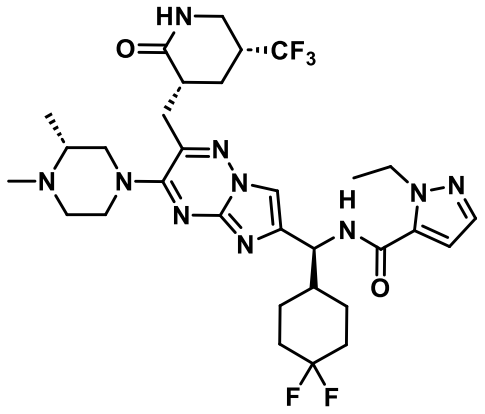


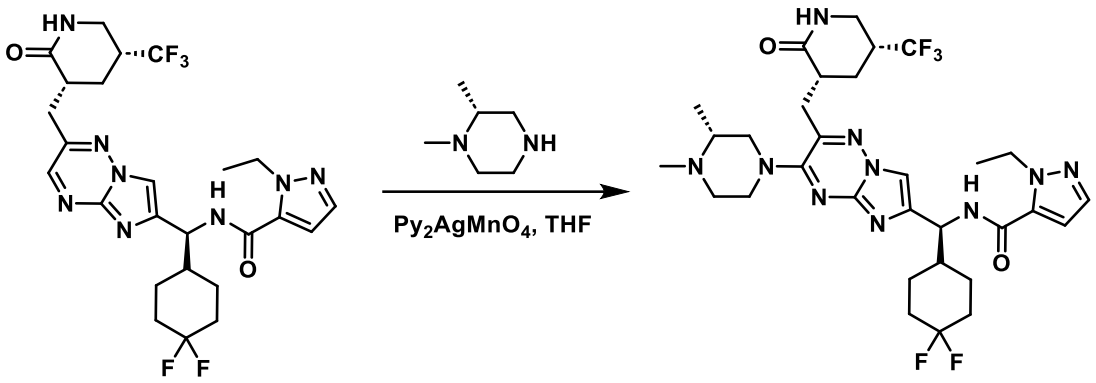


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con 1-metilpiperazina (176 mg, 1,76 mmol, 195 µL, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (170 mg, 439 µmol, 5,00

eq) en THF (0,09 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 16 % -36 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (33,58 mg, 50,22 µmol, 57 % de rendimiento).

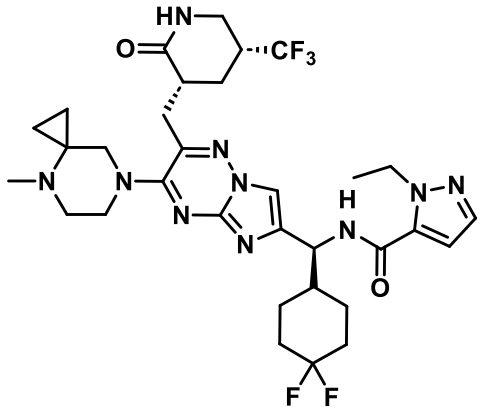
Ejemplo 245. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 298)

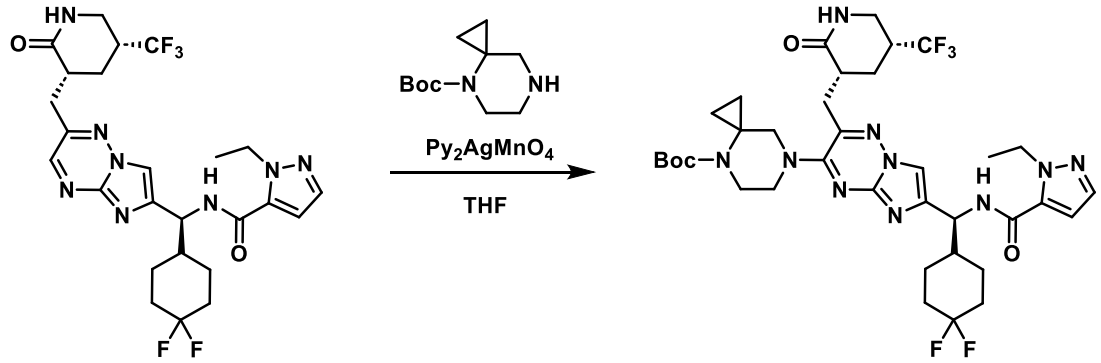




La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 70,3 µmol, 1,00 eq) con (R)-1,2-dimetilpiperazina (160 mg, 1,41 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I) permanganato (40,8 mg, 105 µmol, 1,50 eq) en THF (0,04 M) y purificando por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1), después por HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 22 % - 42 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (5,5 mg, 7,78 µmol, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

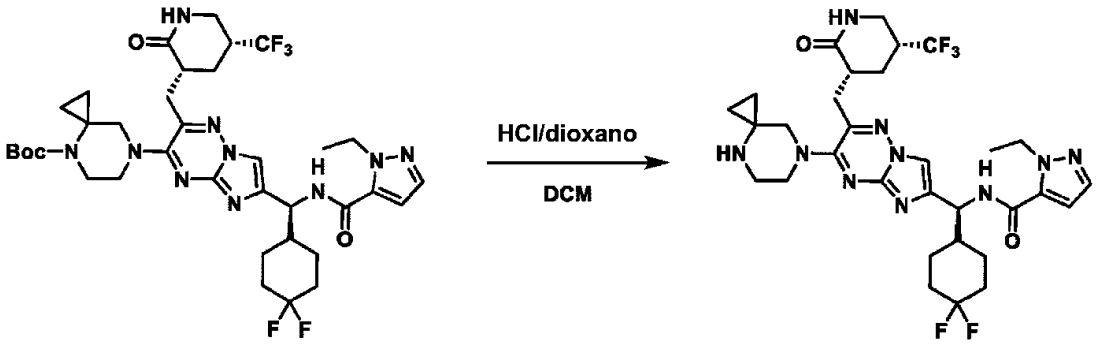
Ejemplo 246. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metil-4,7-diazaespiro [2,5] octan-7-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 357)





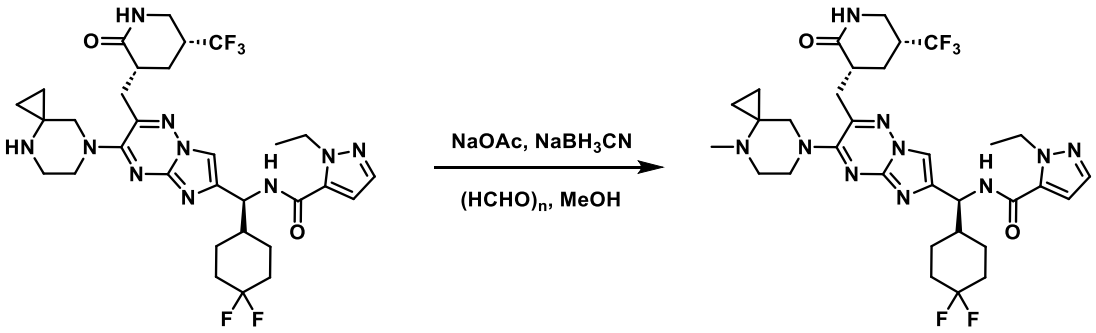
La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con 4,7-diazaespiro [2,5] octano-4-carboxilato de terc-butilo (373 mg,

1,76 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I) permanganato (51,0 mg, 131 µmol, 1,50 eq) en THF (0,07 M) y purificando por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar 7-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-4,7-diazaespiro [2,5] octano-4-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 64,2 µmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 779,4 m/z.



A una solución de 7-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4] piridazin-3-il)-4,7-diazaespiro [2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (40,0 mg, 51,3 µmol, 1,00 eq) en DCM (4,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2,00 M, 128 µL, 5,00 eq) a 25 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de

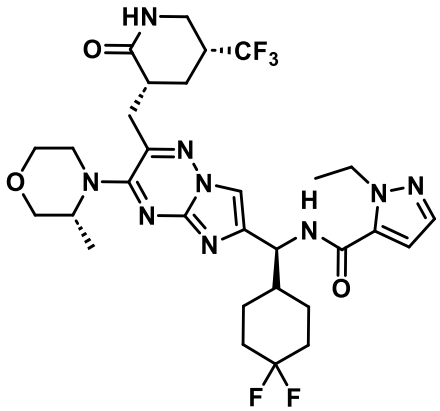
reacción se concentró a presión reducida para eliminar HCl/dioxano y DCM y proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(4,7-diazaespiro [2,5] octan-7-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, sal de HCl cruda), obtenido como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 679,4 m/z.

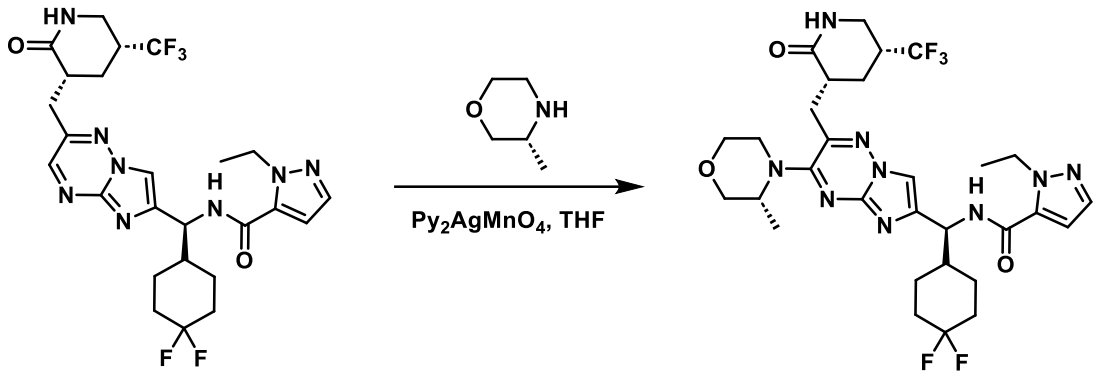


A una solución de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(4,7-diazaespiro [2,5] octan-7-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, 1,00 eq, sal de HCl cruda) y paraformaldehído (6,30 mg, 209 µmol, 5,78 µL, 5,00 eq) en MeOH (2,00 ml) se le añadió NaOAc (13,7 mg, 167 µmol, 4,00 eq) y $NaBH_3CN$ (5,27 mg, 83,9 µmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (15,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar

un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (condición de FA). columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 22 % - 42 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metil-4,7-diazaespiro [2,5] octan-7-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (10,74 mg, 15,3 µmol, 30 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo.

Ejemplo 247. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-3-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 235)

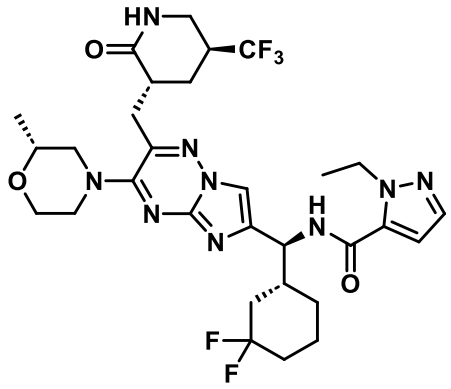


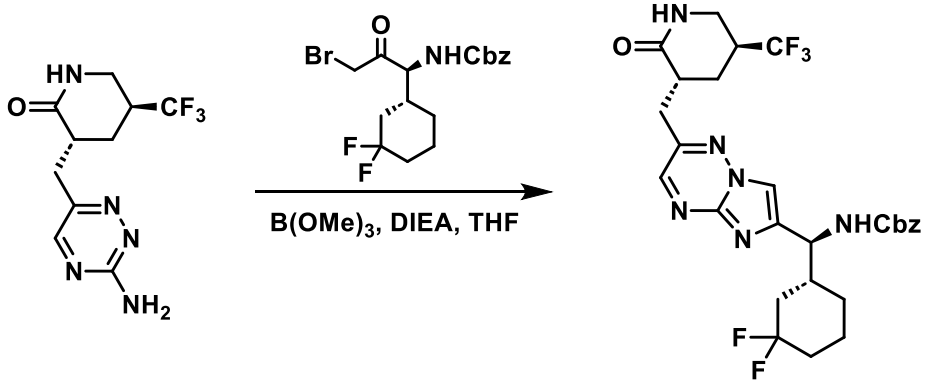


La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,2 mg, 12,6 umol, 1,00 eq) con (R)-3-metilmorfolina (280 mg, 2,77 mmol, 314,5 uL, 220 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina)plata(I) permanganato (110 mg, 285,7 umol, 22,7 eq) en THF (0,025 M) y purificar por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 30 minutos), después se liofilizó directamente para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(R)-3-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,47 mg, 0,6 umol, 5 % de rendimiento, sal de TFA).

Ejemplo 248. Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2 (((3R,

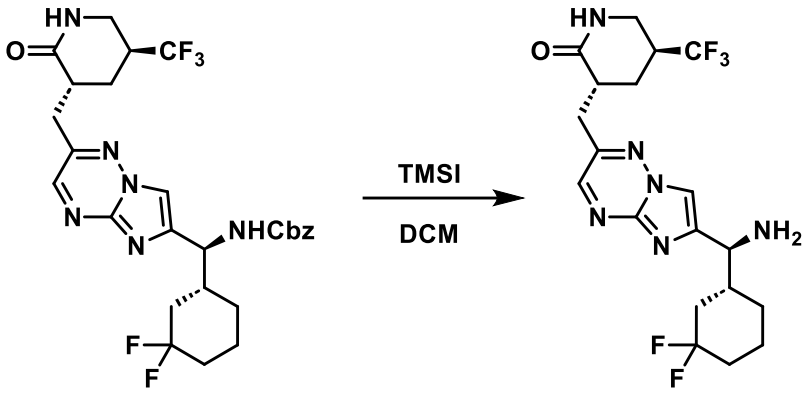
5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 305)





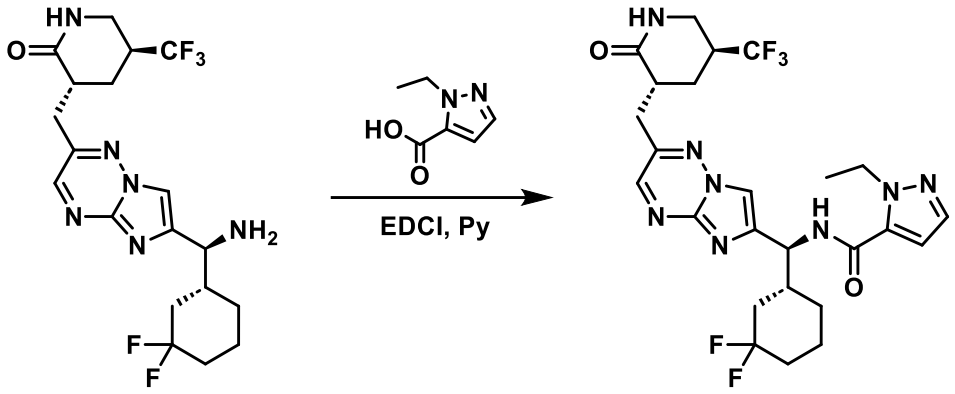
La síntesis de ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 3**, usando (3R, 5S)-3-(3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (500 mg, 1,82 mmol, 1,00 eq) y ((S)-3-bromo-1-((R)-3,3-difluorociclohexil)-2-

oxopropil)carbamato de bencilo (881 mg, 2,18 mmol, 1,20 eq). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 50/1 a 40/1) para proporcionar ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo como un sólido amarillo (800 mg, 1,38 mmol, 76 % de rendimiento). LCMS [M+H]+ = 581,4 m/z.



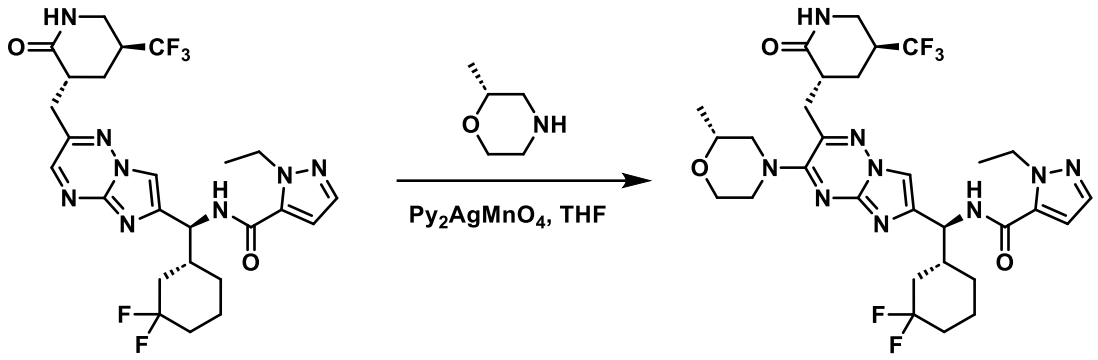
La síntesis de (3R,5S)-3-((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 4**, usando ((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (800 mg, 1,38 mmol, 1,00 eq) y TMSI (1,10 g, 5,51 mmol, 750,28 µL, 4,00 eq) en DCM (0,14 M). Después del tratamiento con ácido/base, (3R,5S)-3-((6-((S)-amino((R)-3,3-

difluorociclohexil) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona como un sólido amarillo (480 mg, 1,08 mmol, 78 % de rendimiento). LCMS [M+H]+ = 447,2 m/z.



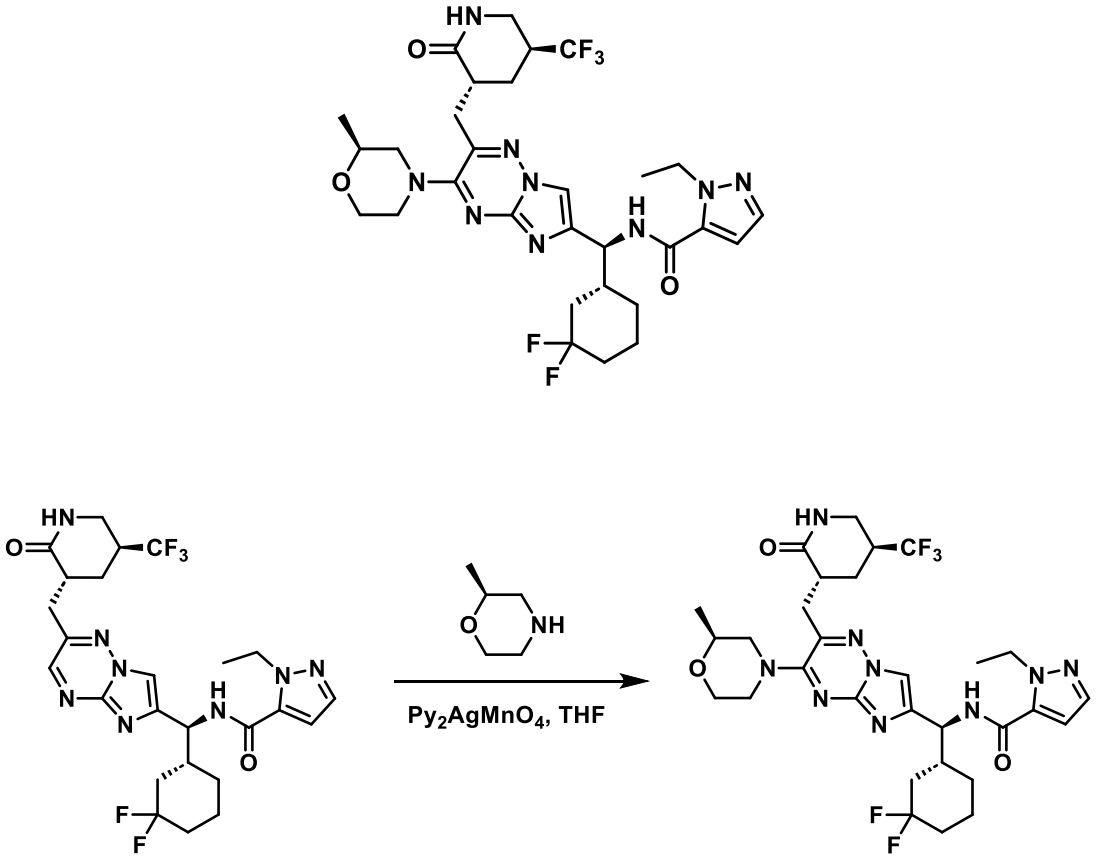
Acoplamiento de amida de (3R,5S)-3-((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (200 mg, 448 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etIL-1H-pirazol-5-carboxílico (81,6 mg, 582 µmol, 1,30 eq) usando EDCI (257 mg, 1,34 mmol, 3,00 eq) en piridina (0,22 mg, 1,34 mmol, 3,00 eq) en piridina (0,22 M) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el **Procedimiento general 6.** El producto se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-

carboxamida (208 mg, 365,85 µmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS [M+H]+ = 569,4 m/z.



La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,94 µmol, 1,00 eq) con (R)-2-metilmorfolina (88,9 mg, 879 µmol, 10,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I)permanganato (5,00 eq) en THF (0,04 M) y purificando por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 59,01 µmol, 67,10 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

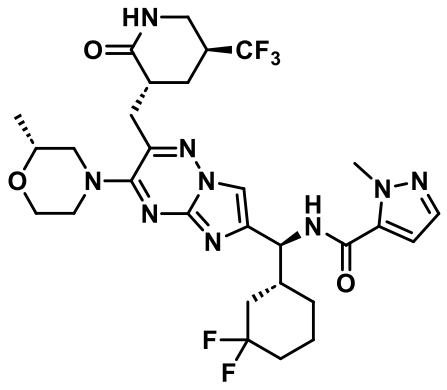
Ejemplo 249. Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 306)

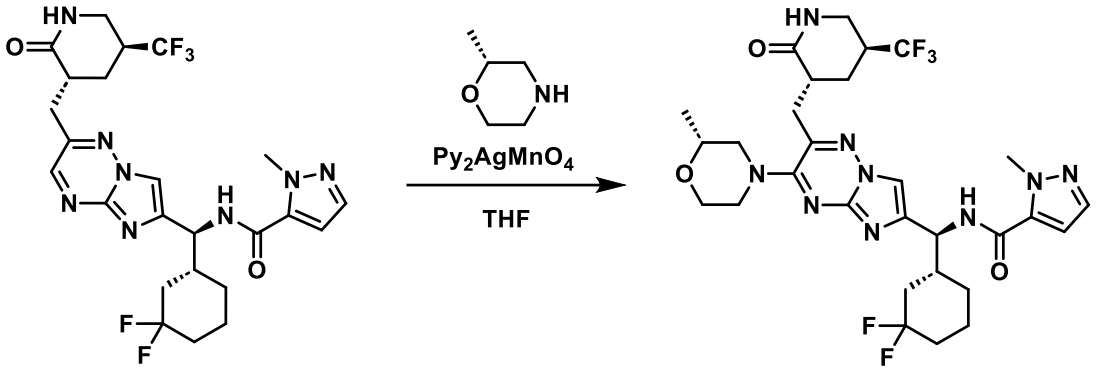


Sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con (S)-2-metilmorfolina (177 mg, 1,76 mmol, 20,0 eq) se llevó a

cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando permanganato de bis(piridina)plata(I) (170 mg, 439 µmol, 5,00 eq) en THF (0,18 M) y purificando por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (31,27 mg, 45,5 µmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 250. Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 309)

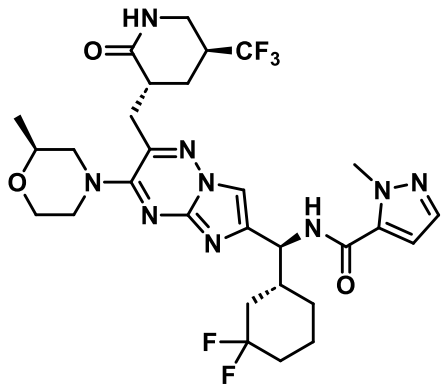


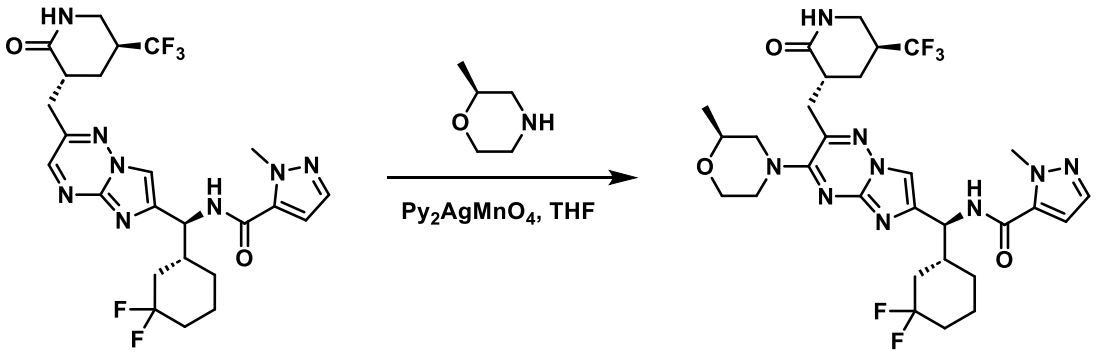


Sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 90,2 µmol, 1,00 eq) con (R)-2-metilmorfolina (91,2 mg, 901 µmol, 10,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento General 8**, usando bis(piridina)plata(I) permanganato (40,0 mg, 450 µmol, 5,00 eq) en THF (0,05 M) y purificar por CCF preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) para producir N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 g, 60,5 µmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 251. Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 310)

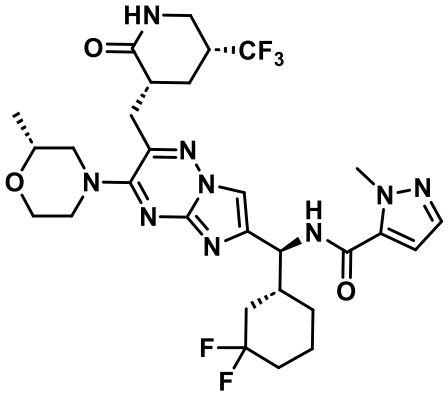


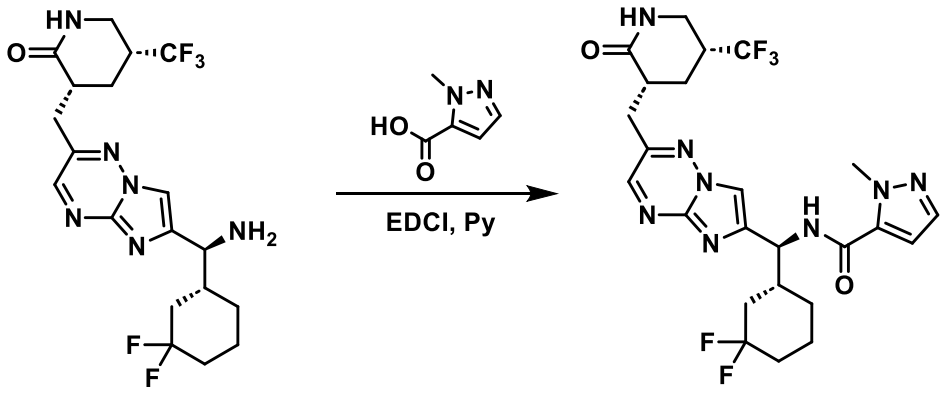


La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 90,1 µmol, 1,00 eq) con (S)-2-metilmorfolina (182 mg, 1,80 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (174 mg, 450 µmol, 5,00 eq) en THF (0,18 M) y purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH

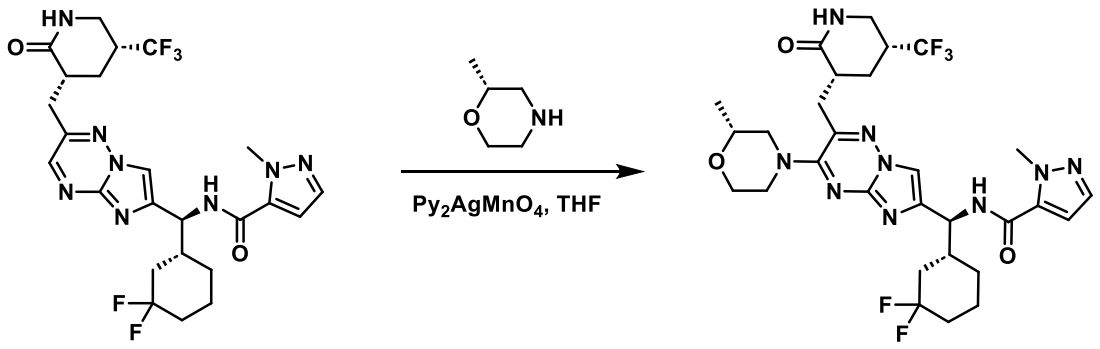
= 10:1) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R, 5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (30,7 mg, 46,0 µmol, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 252. Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2 (((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 307)





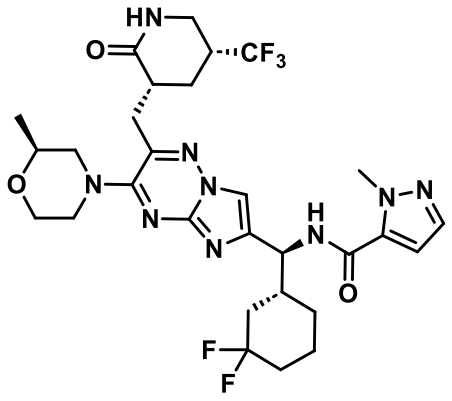
Acoplamiento de amida del intermedio (3R,5R)-3((6-((S)-amino((R)-3,3-difluorociclohexil) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (180 mg, 403 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (66,1 mg, 524 µmol, 1,30 eq) usando EDCI (231 mg, 1,21 mmol, 3,00 eq) en piridina (0,13 M) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el **Procedimiento general 6**. El producto, N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (220 mg, 396,7 umol, 98 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS [M+H]+ = 555,3 m/z.

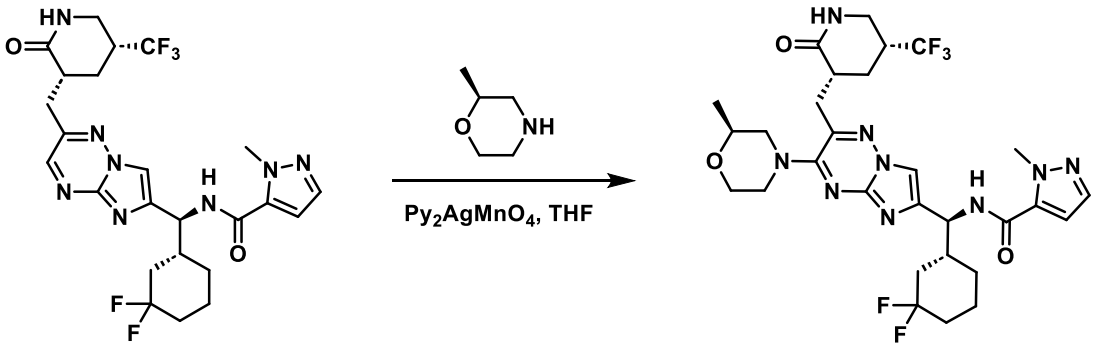


La sustitución oxidativa nucleófila de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,06 g, 108 µmol, 1,00 eq) con (R)-2-

metilmorfolina (218 mg, 2,16 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I) permanganato (209 mg, 541 µmol, 5,00 eq) en THF (0,11 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 32 % -52 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((R)-2-metilmorfolino)-2 (((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (33,9 mg, 51,4 µmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 253. Preparación de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 308)

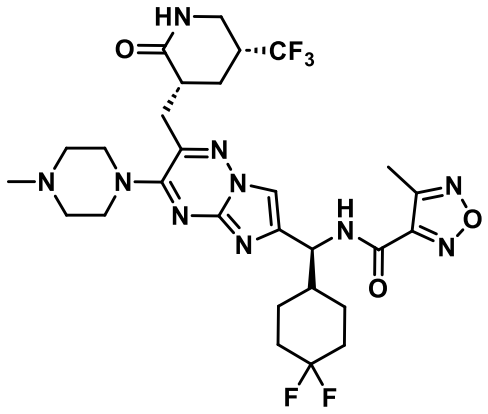


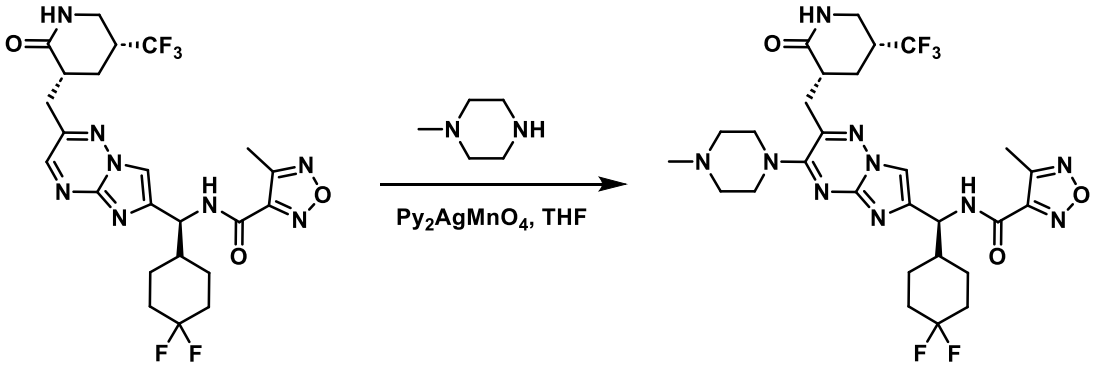


Sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,06 g, 108 µmol, 1,00 eq) con (S)-2-metilmorfolina (218 mg, 2,16 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina)plata(I) permanganato (209 mg, 541 µmol, 5,00 eq) en THF (0,1 M) y purificación por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 32 % -52 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-((R)-3,3-difluorociclohexil)(3-((S)-2-metilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (33,59 mg, 51,3 µmol, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 254. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-

(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin- 3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 311)

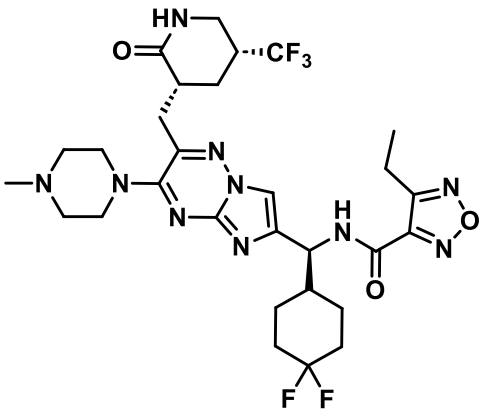


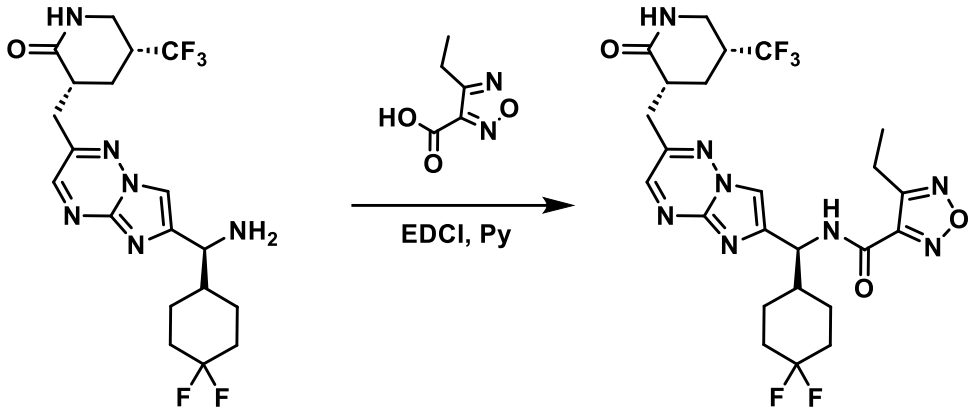


Sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno del intermedio N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (50,0 mg, 89,8 µmol, 1,00 eq) con 1-metilpiperazina (179 mg, 1,80 mmol, 199 µL, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina)plata(I) permanganato (173 mg,

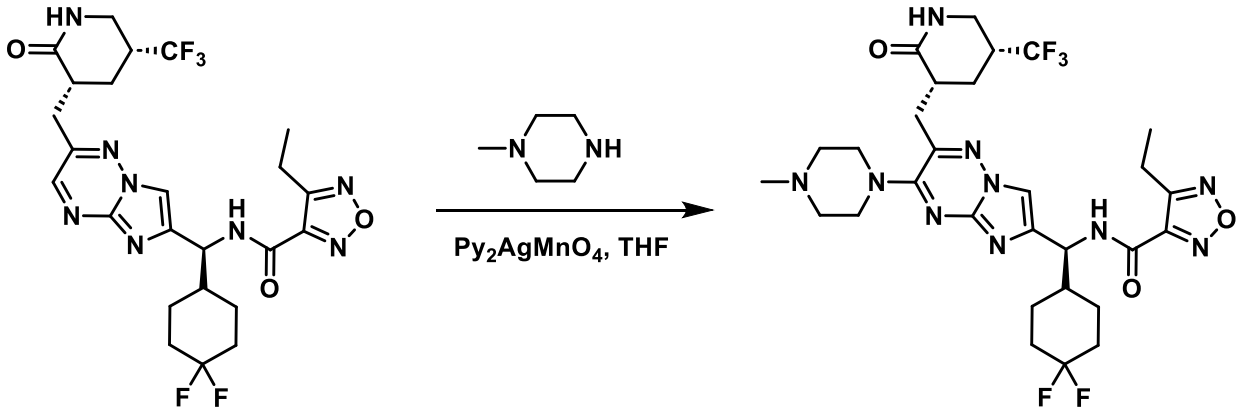
449 µmol, 5,00 eq) en THF (0,18 M) y purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) y después SFC preparatoria (condición: columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (22,77 mg, 34,8 µmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 255. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 312)



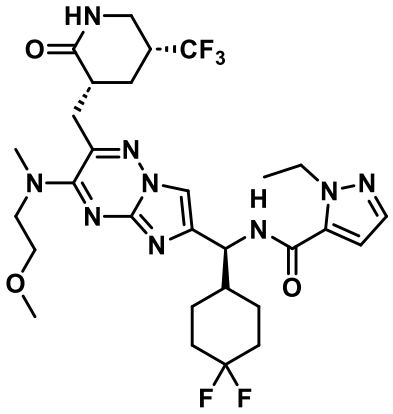


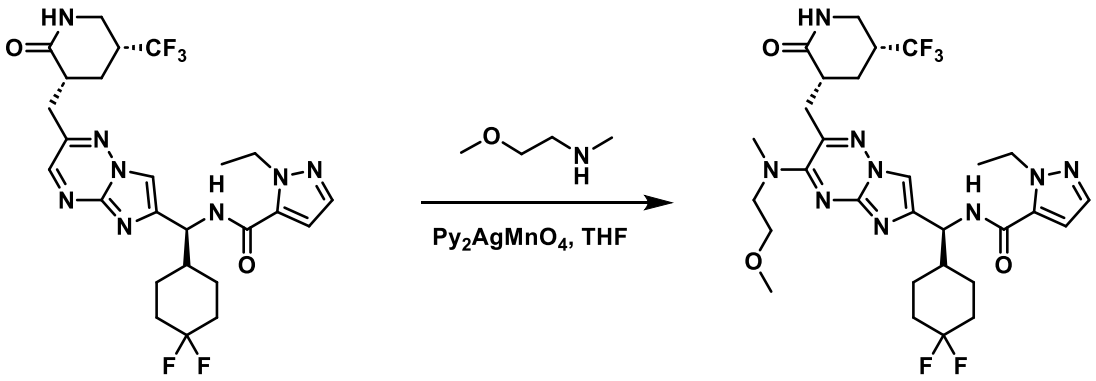
Acoplamiento de amida del intermedio (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 224 umol, 1,00 eq) con ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (63,6 mg, 448 µmol, 2,00 eq) usando EDCI (128 mg, 672 µmol, 3,00 eq) en piridina (0,2 M) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el **Procedimiento general 6**. El producto se purificó por TLC preparatoria (SiO_2 DCM/MeOH = 10: 1) después por HPLC preparatoria (condición: columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 45 % - 75 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (60,0 mg, 105 µmol, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]+ = 571,3 m/z.



La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (50,0 mg, 87,6 µmol, 1,00 eq) con 1-metilpiperazina (175 mg, 1,75 mmol, 194 µL, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (169 mg, 438 µmol, 5,00 eq) en THF (0,13 M) y purificando por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10: 1) después por SFC (condición: columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH]; B %: 50 %, modo de elución isocrática) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (30,2 mg, 44,6 µmol, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 256. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(2-metoxietil)(metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 237)

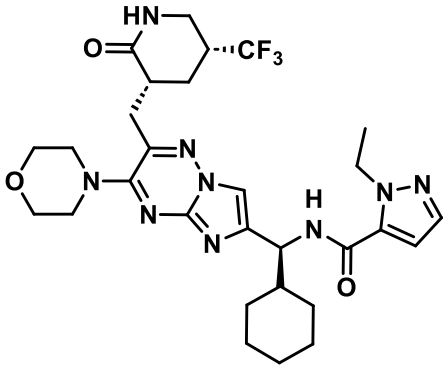


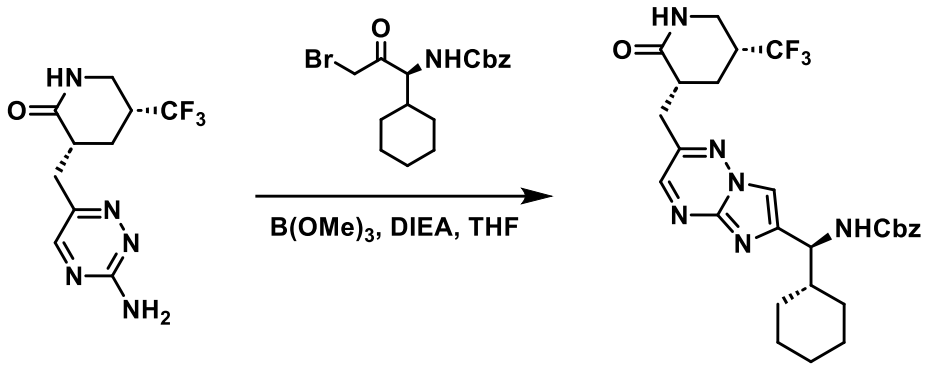


La sustitución oxidativa nucleófila de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,6 mg, 13,3 umol, 1,00 eq) con 2-metoxi-N-metiletan-1-amina (23,7 mg, 265,9 umol, 20,0 eq) se llevó

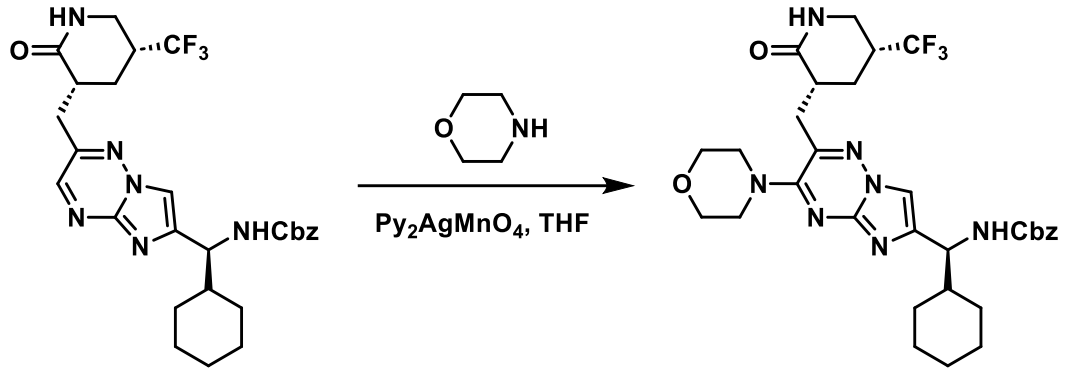
a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (10,5 mg, 27,3 umol, 2,05 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 30 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-metoxietil)(metil)amino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (5,2 mg, 7,9 umol, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 257. Preparación de N-(S)-ciclohexil (3-morfolino- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 326)

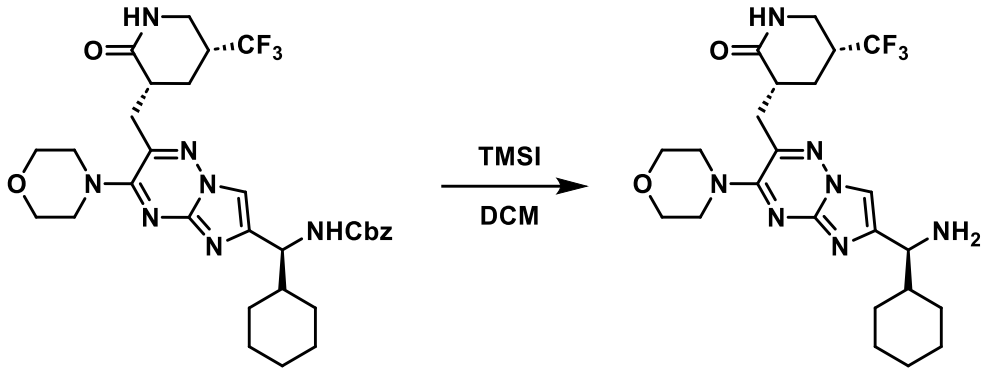




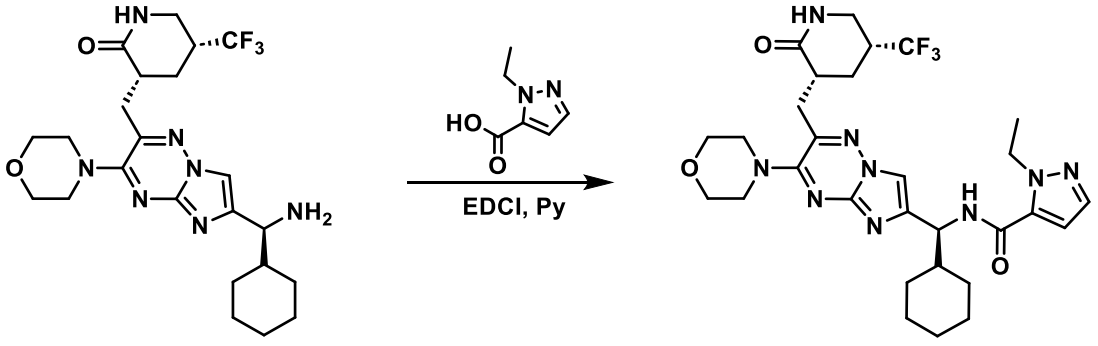
La síntesis de ((S)-ciclohexil(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 3**, usando (3R,5R)-3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (200 mg, 726 µmol, 1,00 eq) y (S)-(3-bromo-1-ciclohexil-2-oxopropil)carbamato de bencilo (500 mg, 1,36 mmol, 1,87 eq) y se purificó por TLC preparatoria (SiO_2 EtOAc) para proporcionar ((S)-ciclohexil(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (200 mg, 367,3 umol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 545,3 *m/z*.



La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de ((S)-ciclohexil (2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (140 mg, 257 µmol, 1,00 eq) con morfolina (447 mg, 5,14 mmol, 452 µL, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina) plata(I) permanganato (497 mg, 1,29 mmol, 5,00 eq) en THF (0,09 M) y purificando por TLC preparatoria (SiO_2 EtOAc) para proporcionar ((S)-ciclohexil (3-morfolino-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (100 mg crudo) como un sólido. LCMS $[M+H]^+$ = 630,4 *m/z*.

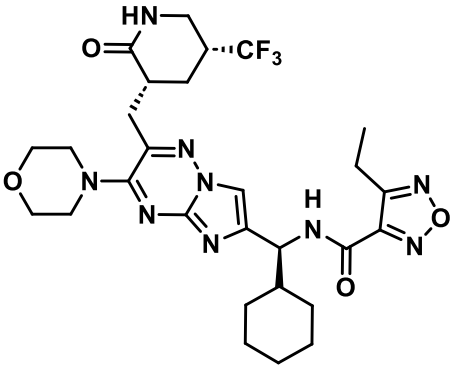


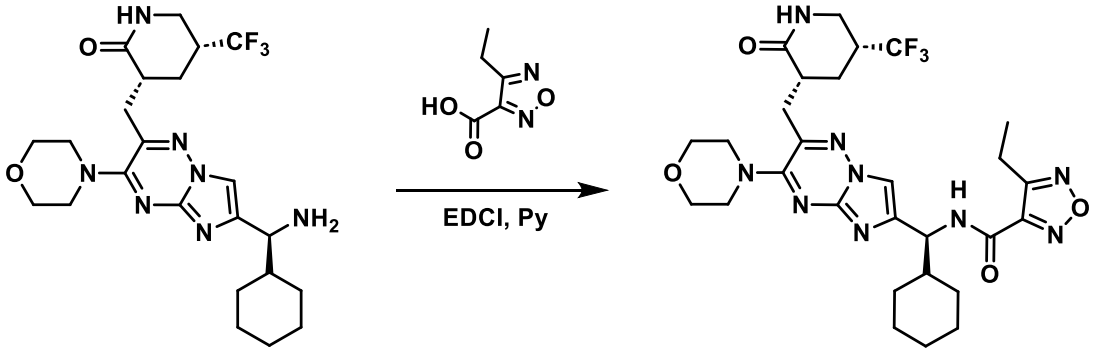
La síntesis de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(ciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 4,** usando ((S)-ciclohexil(3-morfolino-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (0,09 g, 142 µmol, 1,00 eq) y TMSI (85,8 mg, 428 µmol, 58,3 µL, 3,00 eq) en DCM (0,05 M) para proporcionar (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(ciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (60 mg, 121,1 umol, rendimiento del 77 % en 2 etapas) como un sólido. LCMS $[M+H]^+$ = 496,2 *m/z*.



Acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(ciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il) metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (30,0 mg, 60,5 µmol, 1,00 eq) con ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (11,0 mg, 78,7 µmol, 1,30 eq) usando EDCI (34,8 mg, 181 µmol, 3,00 eq) en piridina (0,03 M) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el **Procedimiento General 6**. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 28 % -48 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-ciclohexil (3-morfolino-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (25,1 mg, 40,5 µmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 258. Preparación de N-((S)-ciclohexil (3-morfolino- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 327)

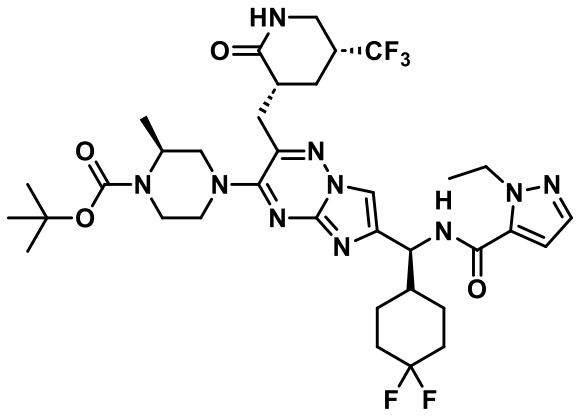


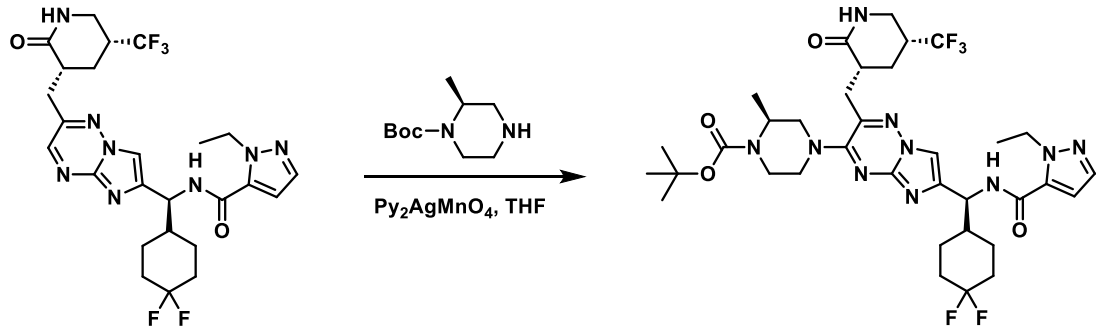


Acoplamiento de amida de(3R,5R)-3-((6-((S)-amino(ciclohexil)metil)-3-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (30,0 mg, 60,5 µmol, 1,00 eq) con ácido 4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (11,1 mg, 78,7 µmol, 1,30 eq) usando EDCI (34,8 mg, 181 µmol, 3,00 eq) en piridina (0,03 M) se llevó a cabo siguiendo las condiciones en el **Procedimiento general 6.** El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 37 % -57 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-ciclohexil (3-morfolino- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-

1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (25,9 mg, 41,8 µmol, 69 % de rendimiento) como un sólido.

Ejemplo 259. Preparación de (S)-4-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 238)

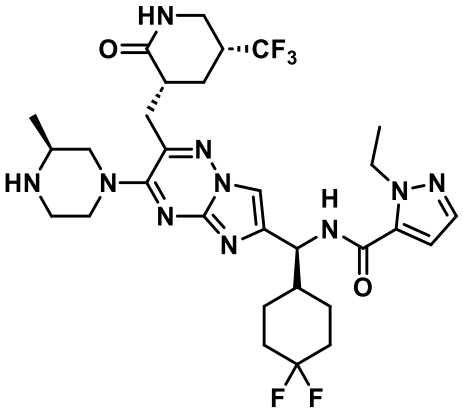


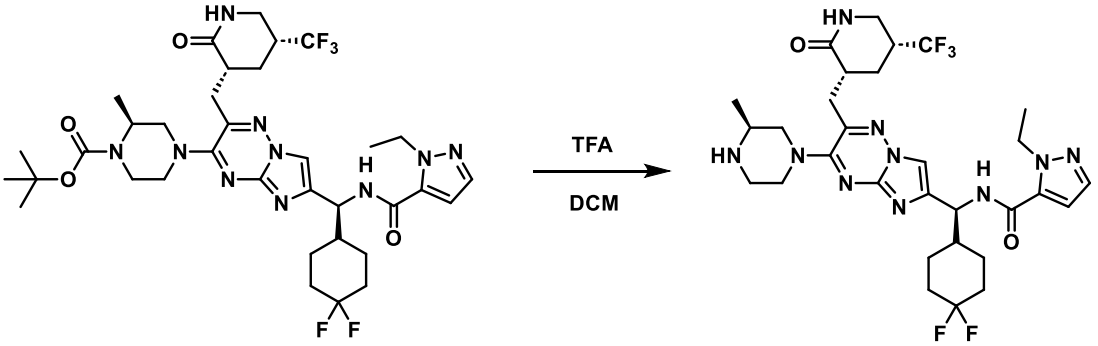


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,3 mg, 12,6 umol, 1,00 eq) con (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (46,3 mg, 231,2 umol, 18,4 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina)plata(I) permanganato (12,1 mg, 31,4 umol, 2,5 eq) en THF (0,05 M) y purificando mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 10/0 a 10/1) para proporcionar (S)-4-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1 -etil-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 mg, 3,2 umol, 25 % de rendimiento) como una película de color amarillo neón.

Ejemplo 260. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(S)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 239)

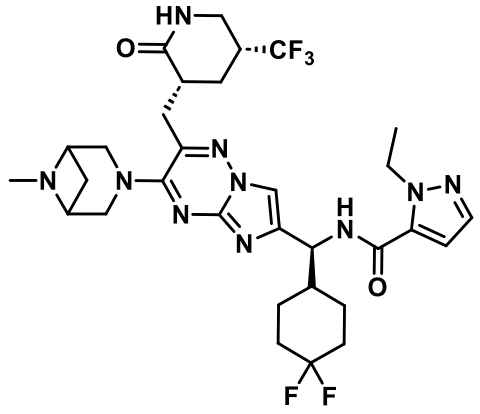


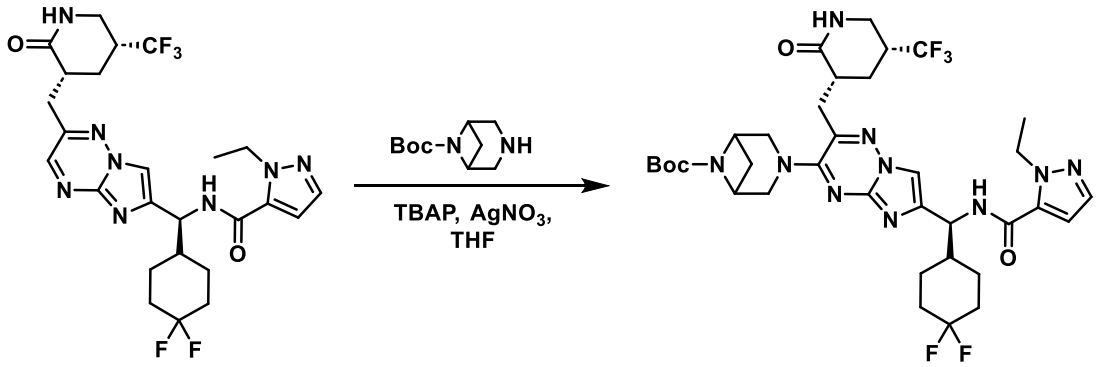


A una solución de (S)-4-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26,0 mg, 32,7 umol, 1,00 eq) en DCM (0,065 M) se le añadió TFA (0,25 ml, 3,27 mmol, 100 eq) a 25 °C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar todos los productos volátiles. Después de la liofilización, se obtuvo N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((S)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (6,8 mg, 7,7 umol, 24 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido naranja.

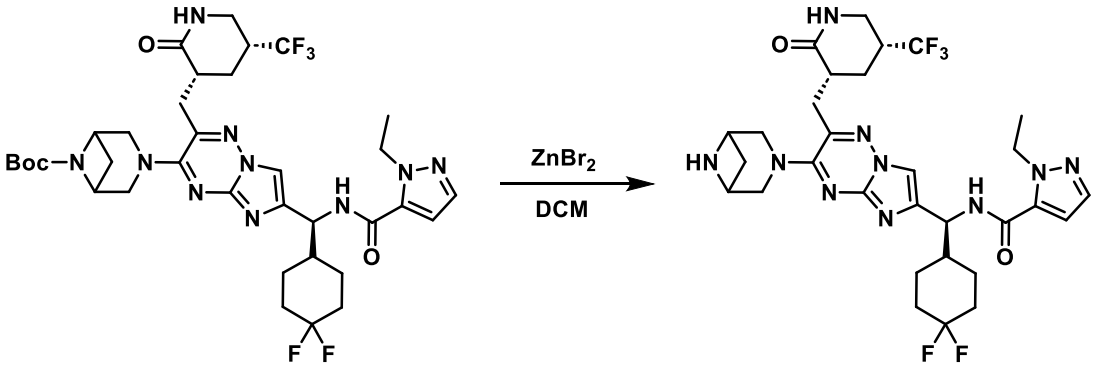
Ejemplo 261. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(6-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 360)





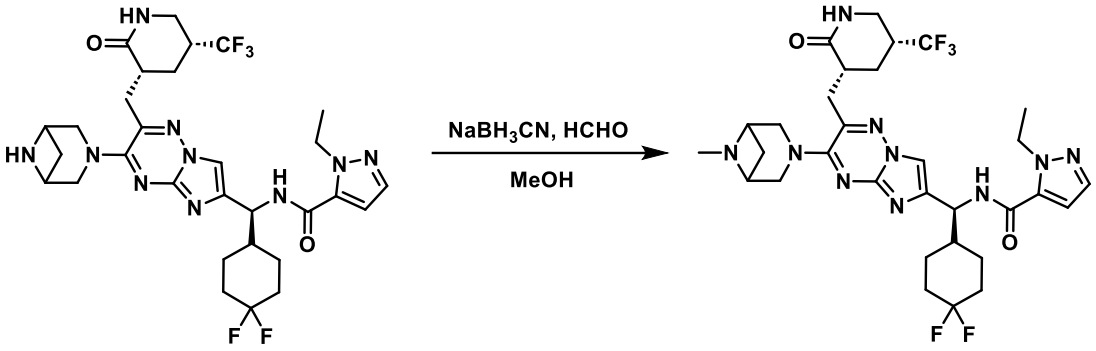
La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 351 µmol, 1,00 eq) con 3,6-diazabiciclo[3,1,1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (906 mg, 4,57 mmol, 13,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 14**, usando $AgNO_3$ (119 mg, 703 µmol, 2,00 eq) y TBAP (254 mg, 703 µmol, 2,00 eq) en THF (0,07 M), agitando durante 20 minutos, después purificando mediante TLC preparatoria (SiO_2 EtOAc) para proporcionar 3-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etIL-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3,1,1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 196,1 umol, 56 % de rendimiento) como un sólido. LCMS $[M+H]^+$ = 765,4 *m/z*.



A una solución de 3-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)-3,6-

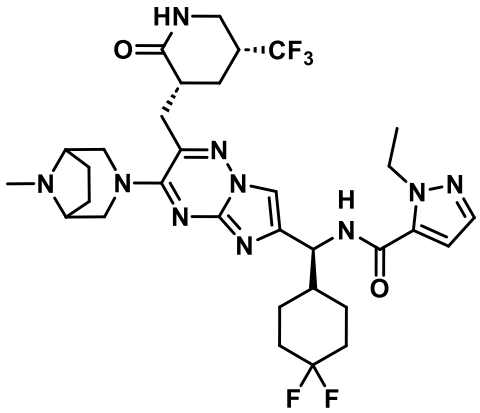
diazabiciclo[3,1,1] heptano-6-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 78,4 µmol, 1,00 eq) en DCM (3,00 ml) se le añadió $ZnBr_2$ (176 mg, 784 µmol, 39,2 µL, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-((1S)-(3-(3,6-diazabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida cruda (50,0 mg, crudo) como un sólido. LCMS $[M+H]^+$ = 665,4 *m/z*.

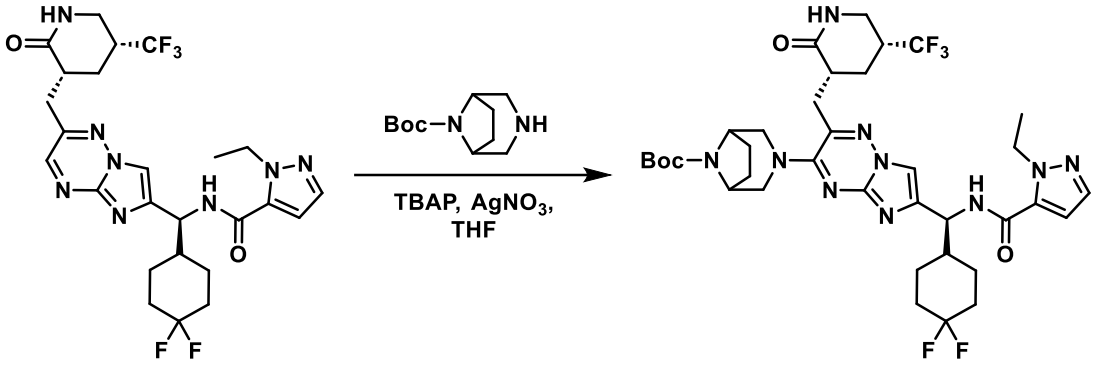


A una solución de N-((1S)-(3-(3,6-diazabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida cruda (50,0 mg) en MeOH (5,00 ml) se le añadió HCHO (30,5 mg, 376 µmol, 28,0 µL, 37,0 % de pureza, 5,00 eq) y NaBH y $NaBH_3CN$ (18,9 mg, 300 µmol, 4,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2

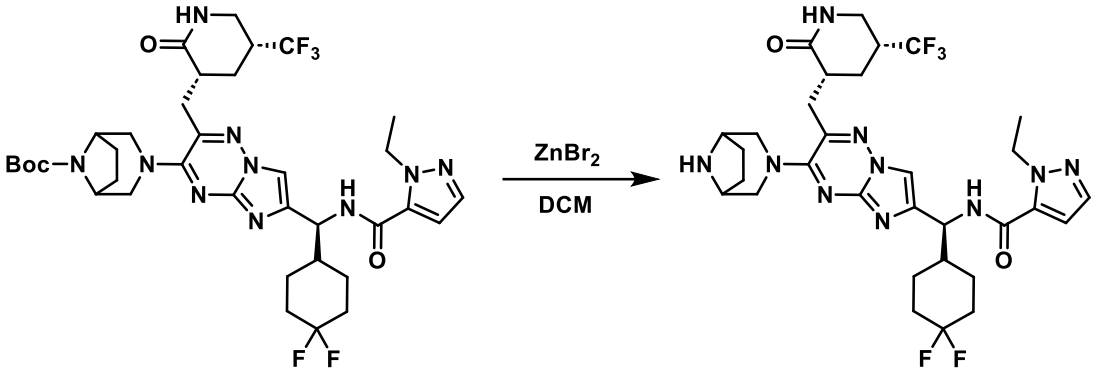
horas. Después se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 27 % -47 % de B durante 10 minutos). El producto, N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(6-metil-3,6-diazabiciclo[3,1,1] heptan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (35,0 mg, 49,9 µmol, 66 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 262. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol- 5-carboxamida (Compuesto 361)

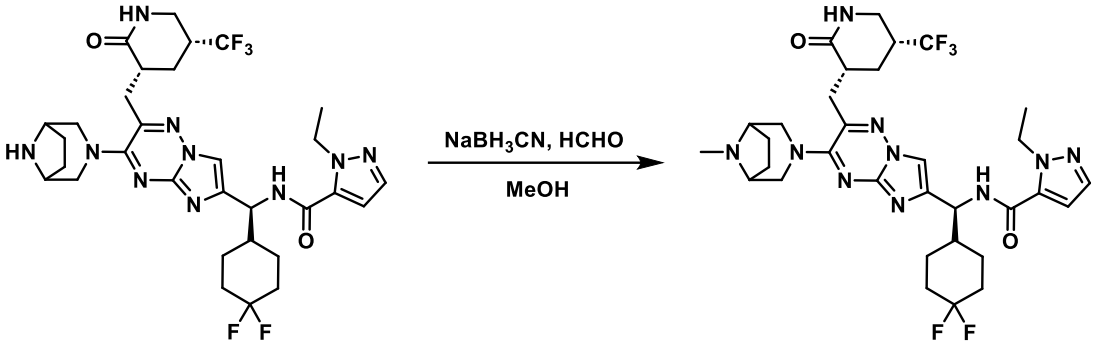




La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq) con 3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de terc-butilo (485 mg, 2,29 mmol, 13,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 14**, usando $AgNO_3$ (60,0 mg, 353 µmol, 2,01 eq) y TBAP (190 mg, 527 µmol, 3,00 eq) en THF (0,04 M), agitando durante 30 minutos a 0 °C, después purificando por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) para producir 3-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 115 µmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 779,4 *m/z*.

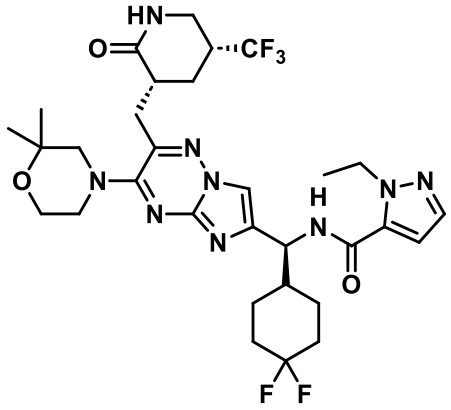


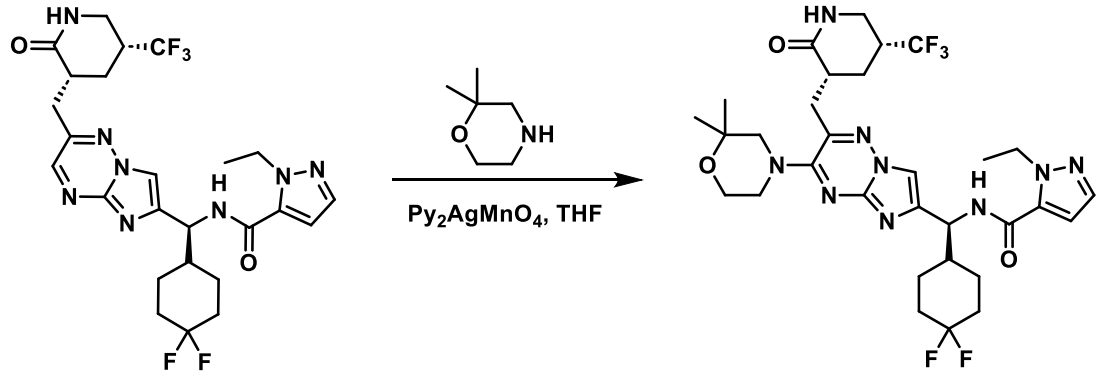
A una solución de 3-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 89,8 umol, 1,00 eq) en DCM (2,00 ml) se le añadió $ZnBr_2$ (161 mg, 719 µmol, 35,9 µL, 8,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-((1S)-(3-(3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ = 679,3 *m/z*.



A una solución de N-((1S)-(3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida cruda (60,0 mg, cruda) en MeOH (1,00 ml) se le añadió formaldehído (932 mg, 11,4 mmol, 855 µL, pureza de 37 %, 130 eq) y $NaBH_3CN$ (16,6 mg, 265 µmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Waters xbridge 150 * 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 38 % - 58 % de B durante 8 minutos) para proporcionar N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(8-metil-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-3-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (24,05 mg, 33,43 µmol, rendimiento de 37 % en 2 etapas) como un sólido amarillo.

Ejemplo 263. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(2,2-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 365)

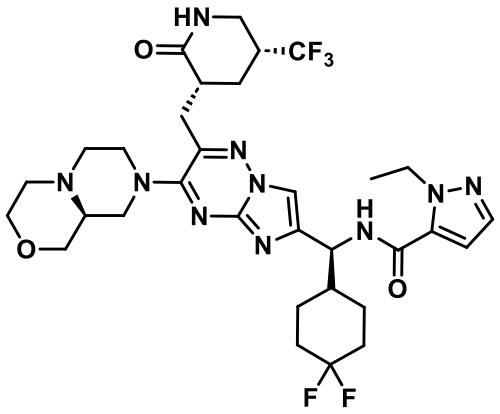


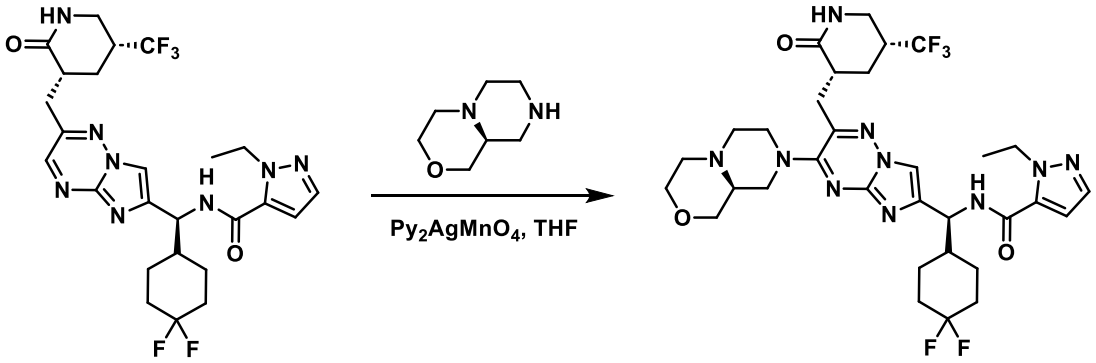


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (6,5 mg, 11,2 umol, 1,00 eq) con 2,2-dimetilmorfolina (25,8 mg, 224 umol, 20,0 eq) se llevó a cabo

siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (8,1 mg, 21,0 umol, 1,9 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 55 % de B durante 25 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2,2-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (2,57 mg, 3,7 umol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

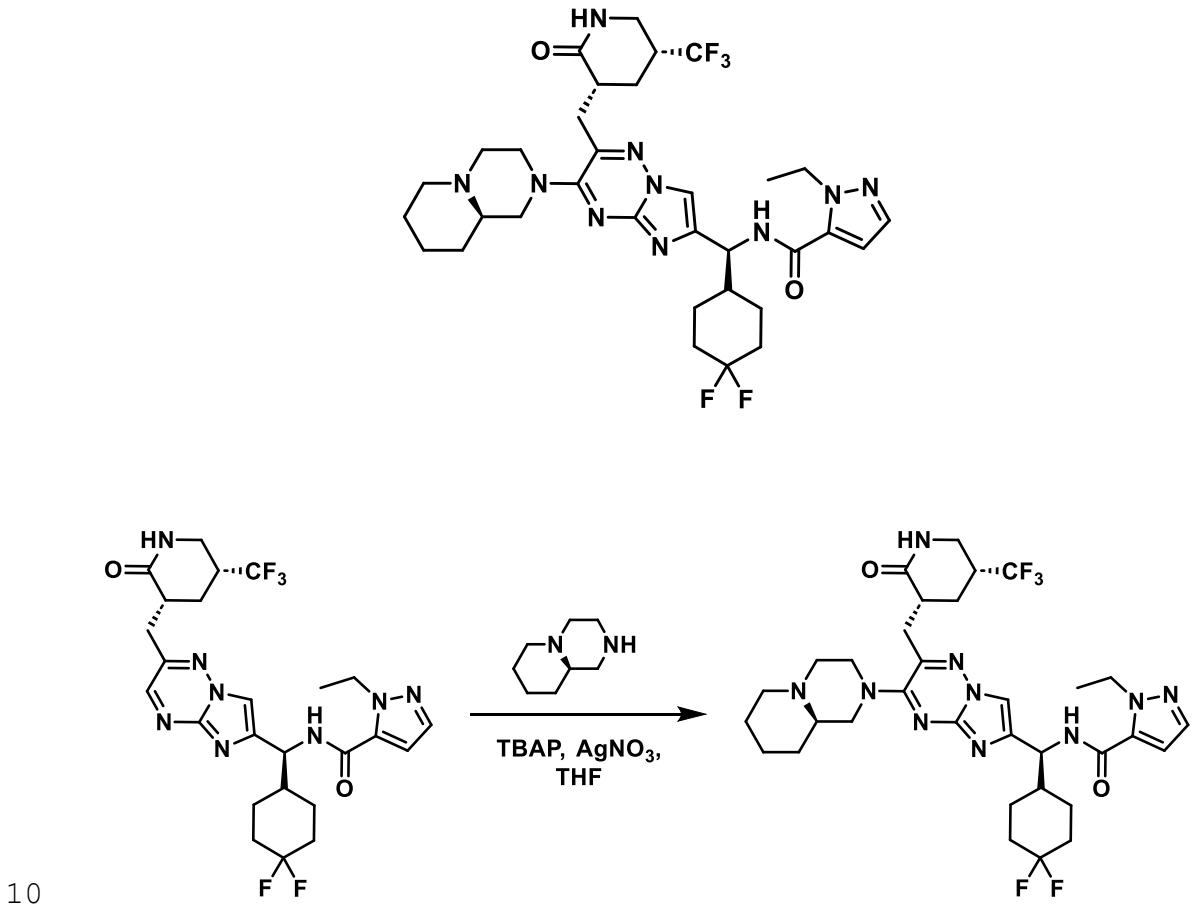
Ejemplo 264. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((S)-hexahidropirazino [2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 366)





La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (250 mg, 1,76 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (170 mg, 439 µmol, 5,00 eq) en THF (0,02 M) y purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) después HPLC preparatoria (condición FA, columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 20 % -40 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4] oxazin-8(1H)-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (12,14 mg, 17,1 µmol, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

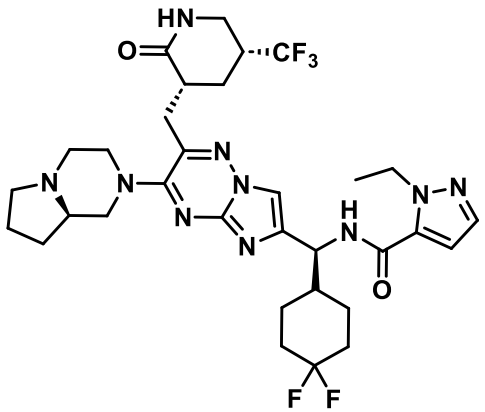
Ejemplo 265. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirazin-2-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 367)

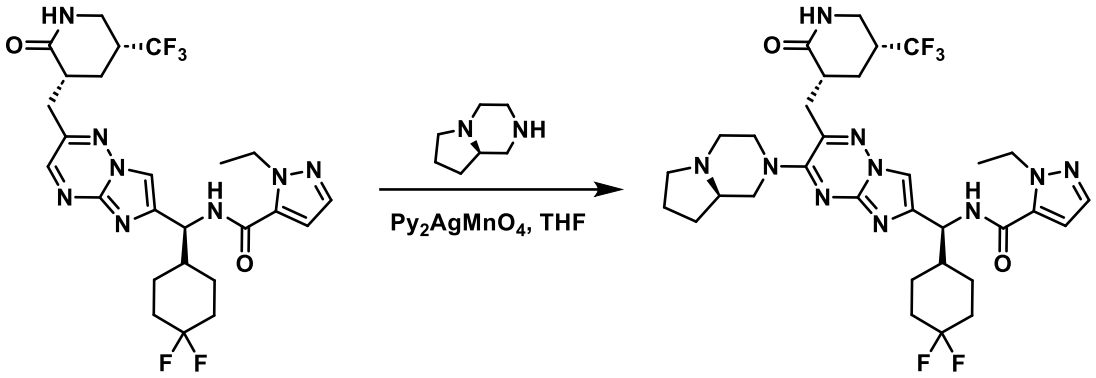


La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (35,0 mg, 61,5 µmol, 1,00 eq) con (R)-octahidro-

2H-pirido[1,2-a]pirazina (103 mg, 738 µmol, 12,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 14**, usando $AgNO_3$(0,120 g, 706 µmol, 11,4 eq) y TBAP (66,7 mg, 184 µmol, 3,00 eq) en THF (0,06 M), agitando durante 30 minutos a 0 °C, después se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) y por HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v) - ACN]; gradiente: 39 % - 69 % de B durante 9 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-((R)-octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirazin-2-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (9,49 mg, 13,4 µmol, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 266. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-hexahidropirrolo[1,2-a] pirazin-2(1H)-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 368)

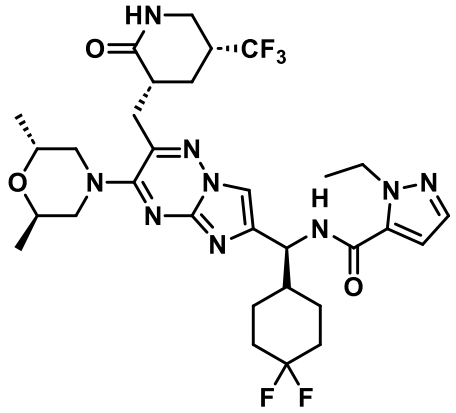


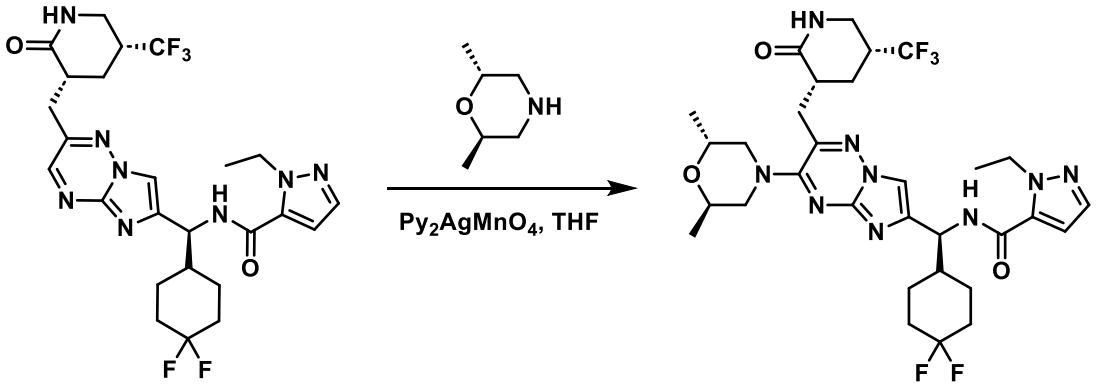


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (45,0 mg, 79,1 µmol, 1,00 eq) con (R)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (99,8 mg, 791 µmol, 10,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (153 mg, 395 µmol, 5 eq) en THF (0,08 M) y purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 5:1) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-(((3R,5R)- 2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5 -carboxamida (5,38 mg, 6,52 µmol, 8,2 % de rendimiento, 84 % de pureza) como un sólido amarillo.

Ejemplo 267. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 241)

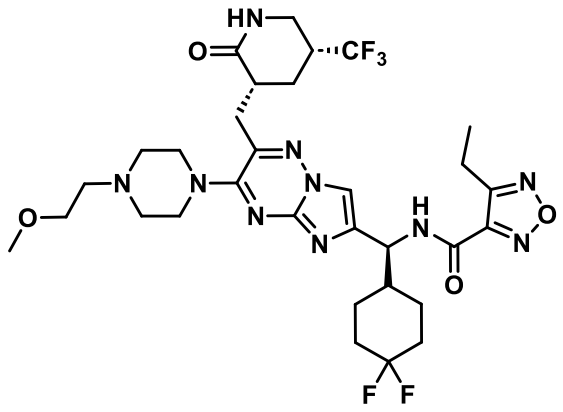


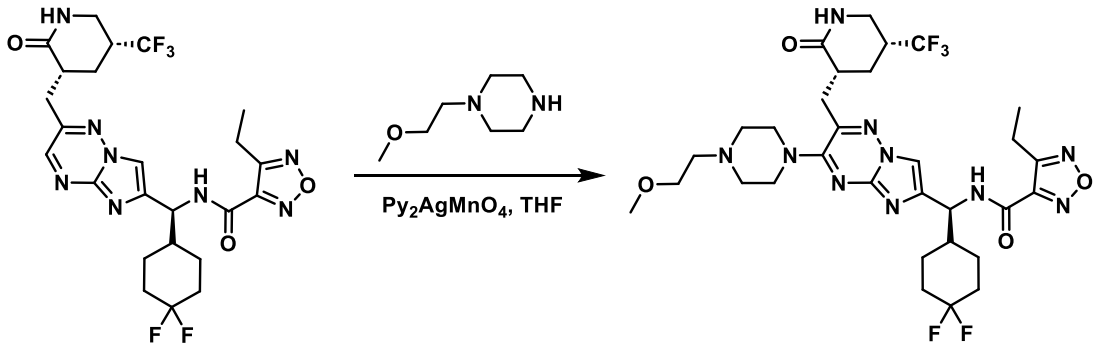


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (6,3 mg, 10,9 umol, 1,00 eq) con (2R, 6R)-2,6-dimetilmorfolina (12,5 mg, 108,6 umol, 10,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (17,8 mg, 46,2 umol,

4,3 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 55 % de B durante 27 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (3,1 mg, 4,5 umol, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 268. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 421)

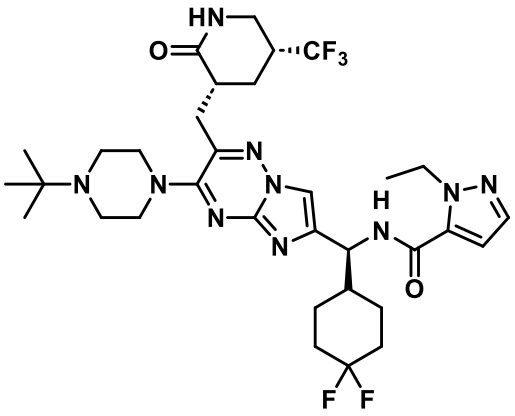


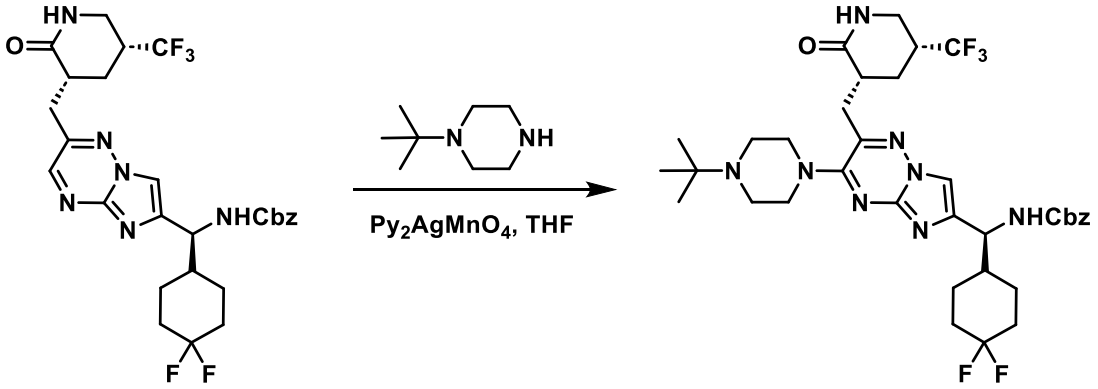


La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 175 µmol, 1,00 eq) con 1-(2-metoxietil) piperazina (505 mg, 3,51 mmol, 521 µL, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (67,8 mg, 175 µmol, 1,00 eq) en THF (0,18 M) y purificación por HPLC preparatoria (condición: columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 26 % - 50 % de B durante 8 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (42,50 mg, 57,9 µmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 269. Preparación de N-((S)-(3-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

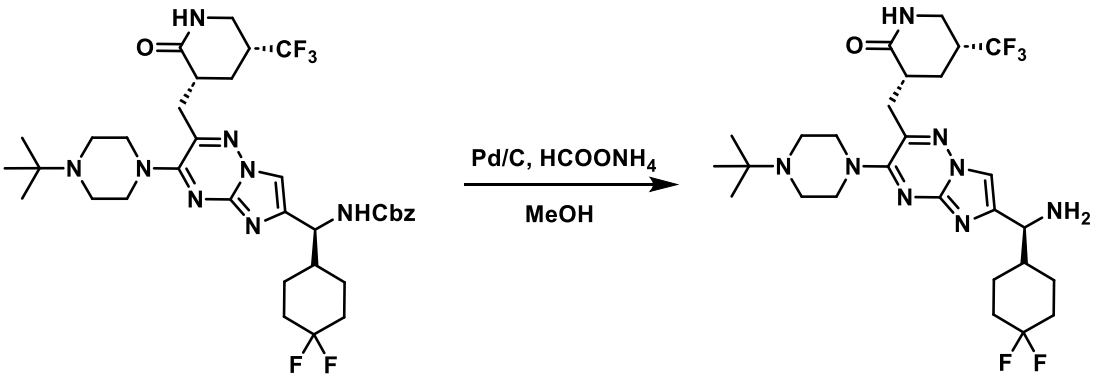
(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 242)





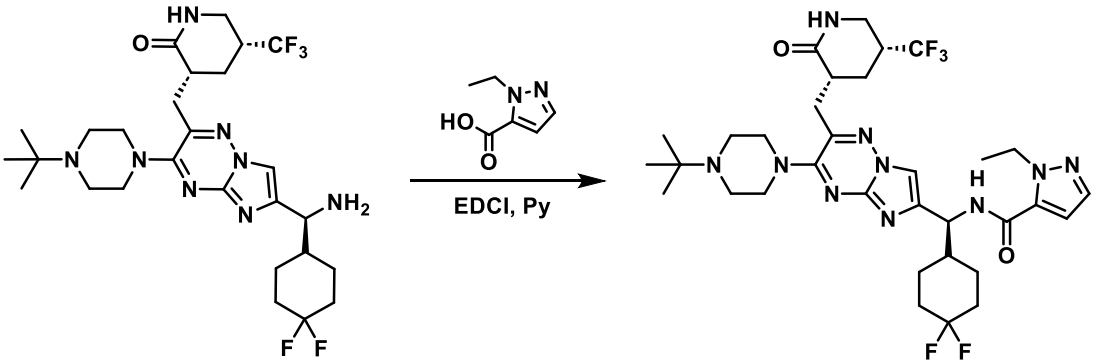
La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de ((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)carbamato de bencilo (20,8 mg, 35,8 umol, 1,00 eq) con piperazina de 1-(terc-butilo) (55,2 mg, 388,1 umol, 10,8 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I)

permanganato (186,1 mg, 483,4 umol, 13,5 eq) en THF (0,05 M) y purificación por cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 1:0 a 5:1) para proporcionar ((S)-(3-(4-(terc-butil) piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)carbamato de bencilo como un aceite amarillo (11,4 mg, crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ = 721,3 *m/z*.



A una solución de ((S)-(3-(4-(terc-butil) piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil) metil)carbamato de bencilo (11,4 mg, crudo) y $HCOONH_4$ (52,7 mg) en MeOH (0,02 M) se le añadió Pd/C (21,3 mg, 10,0 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar (3R,5R)-3-((6-((S)-

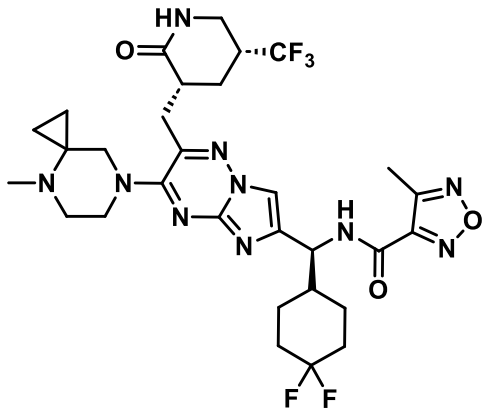
amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(4-(terc-butil) piperazin-1-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]piperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (8,0 mg) crudo como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ = 587,3 *m/z*.

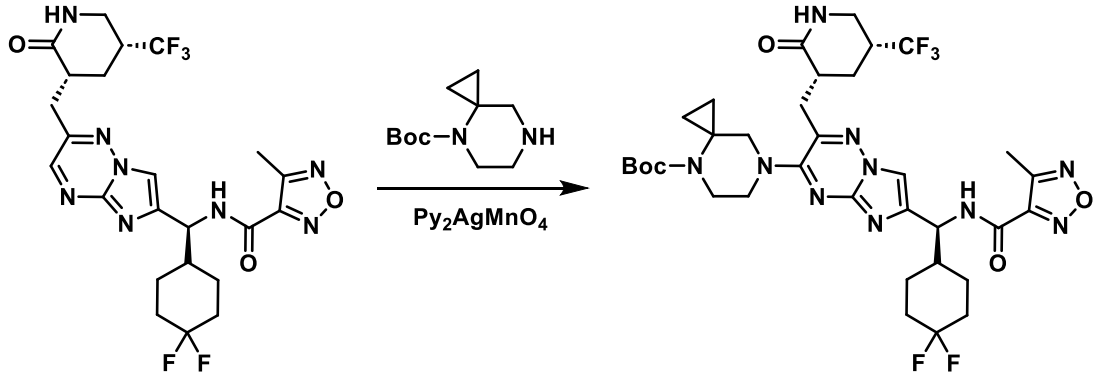


El acoplamiento de amida de (3R,5R)-3-((6-((S)-amino(4,4-difluorociclohexil) metil)-3-(4-(terc-butil) piperazin-1-il) imidazo[1,2-b][1,2,4] piperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (8,0 mg) crudo con ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico con ácido 1-etIL-1H-pirazol-5-carboxílico (3,6 mg, 25,7 umol) usando EDCI (4,0 mg, 20,9 umol) en 1:1 DCM/piridina (0,03 M) se realizó siguiendo las condiciones en el **Procedimiento general 6**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 40 % de B durante 30 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(3-(4-(terc-butil) piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (3,2 mg, 4,3 umol, rendimiento de 12 % durante 3 etapas) como un sólido amarillo.

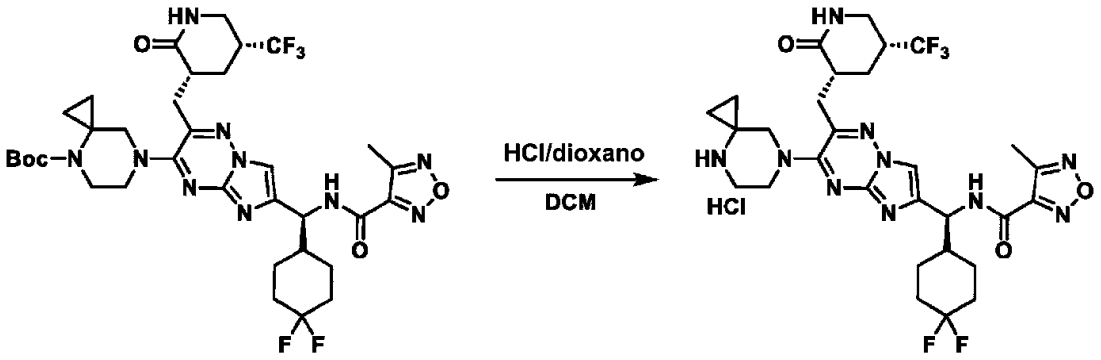
Ejemplo 270. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(((3R,5R)-2 -oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (Compuesto 411)





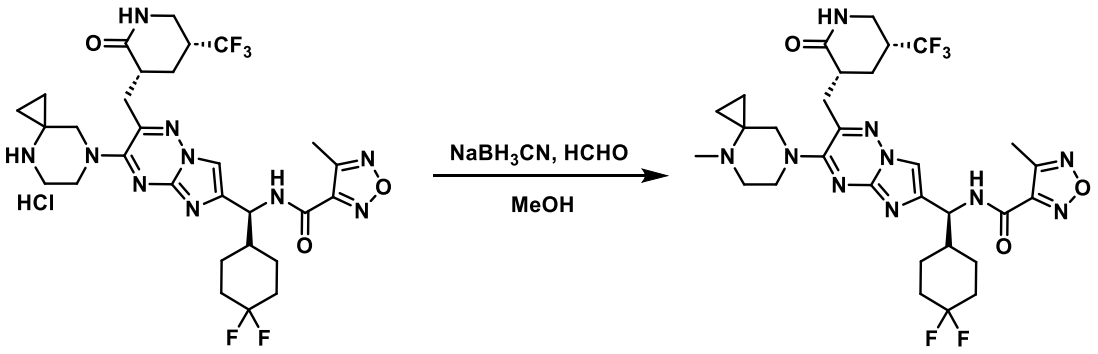
La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (90,0 mg, 161 µmol, 1,00 eq) con 4,7-diazaespiro[2,5] octano-4-carboxilato de terc-butilo (686 mg, 3,23 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis (piridina)plata(I) permanganato (187 mg, 485 µmol, 3,00 eq) en THF (0,1 M) y purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar 7-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-3-il)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 104 µmol, rendimiento de 65 %) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 767,4 *m/z*.



A una solución de 7-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

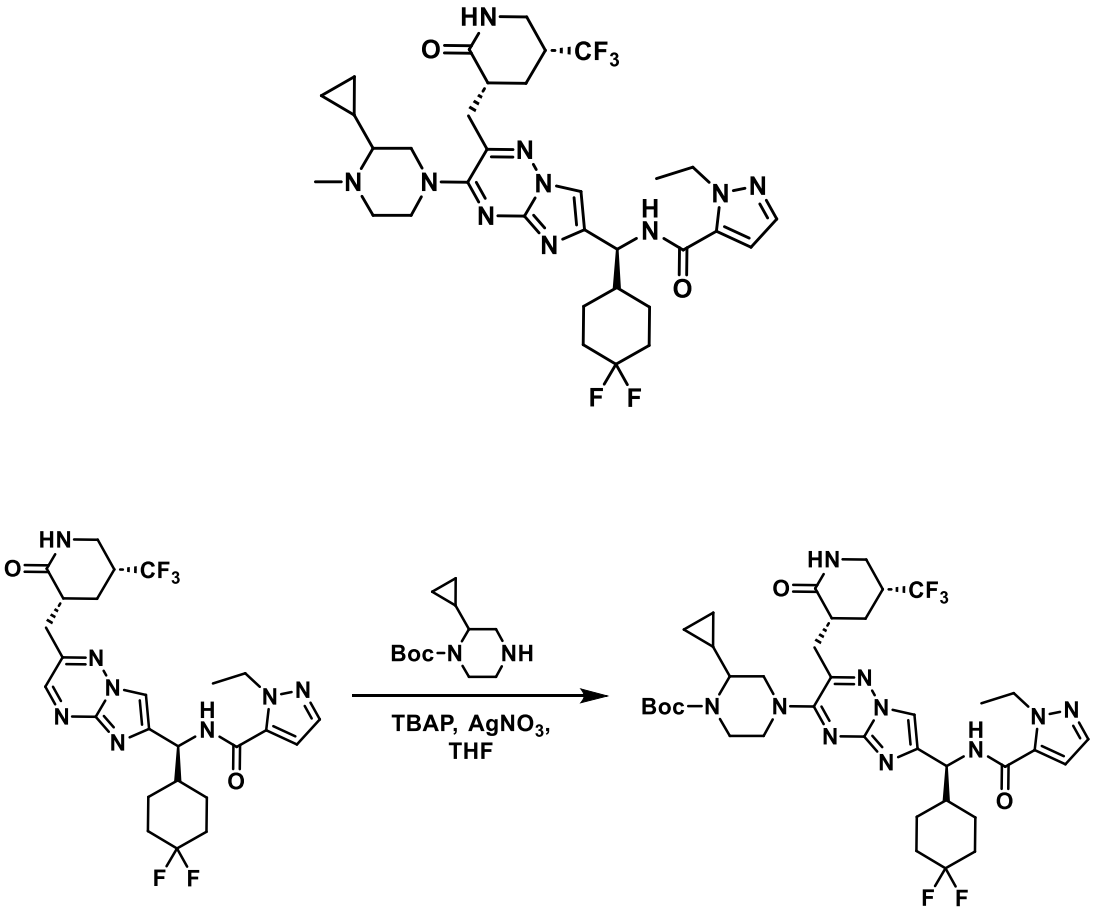
b][1,2,4]triazin-3-il)-4,7-diazaespiro[2,5 octano-4-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 104 µmol, 1,00 eq) en DCM (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2,00 M, 0,500 ml, 9,58 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar HCl/dioxano y DCM para dar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(4,7-diazaespiro [2,5] octan-7-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (60,0 mg, 85,3 µmol, 82 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 667,3 *m/z*.



A una solución de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(4,7-diazaespiro [2,5] octan-7-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (60,0 mg, 85,3 µmol, 1,00 eq, sal de HCl) y HCHO (12,8 mg, 426 µmol, 11,7 µL,

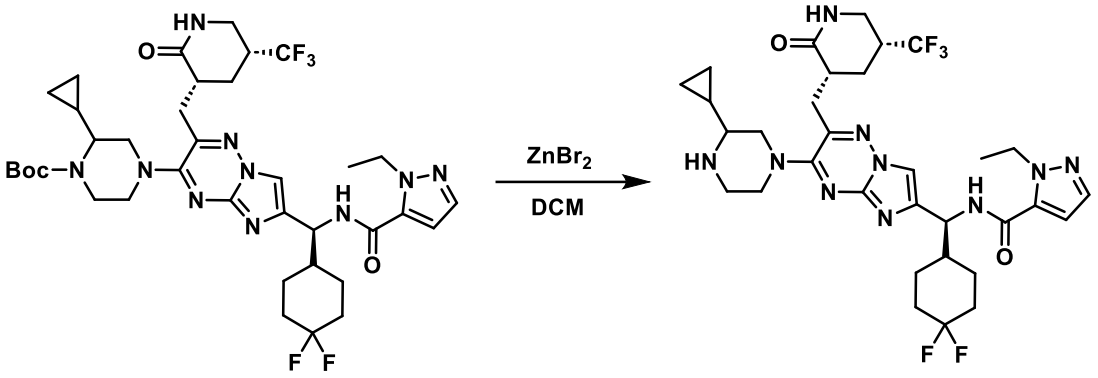
5,00 eq) en MeOH (2,00 ml) se le añadió NaOAc (28,0 mg, 341 µmol, 4,00 eq) y $NaBH_3CN$ (10,7 mg, 170 µmol, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ sat. ac. (50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (50,0 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 17 % - 47 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metil-4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (46,39 mg, 64,1 µmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 271. Preparación de N-((1S)-(3-(3-ciclopropil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 431 y 432)



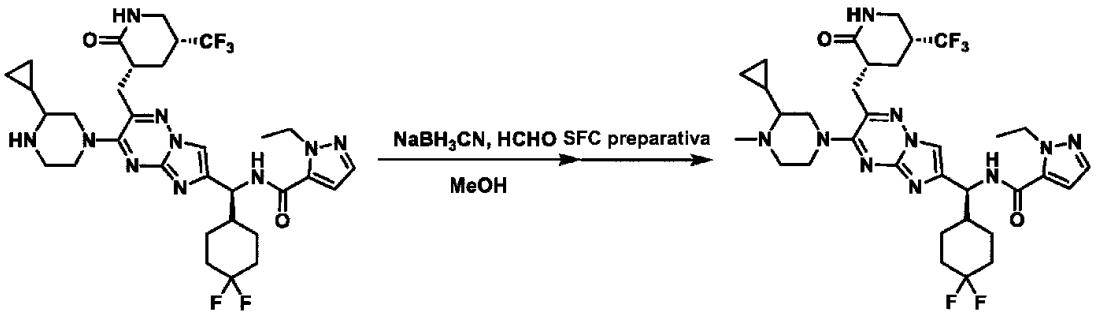
La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 211 µmol, 1,00 eq) con 2-ciclopropilpiperazina -1-carboxilato de terc-butilo (573 mg, 2,53 mmol, 12,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 14**, usando $AgNO_3$ (107 mg, 633 µmol, 3,00 eq) y TBAP (457 mg, 1,27 mmol, 6,00 eq) en THF (0,1 M), agitando durante 30 minutos a 0 °C, después purificando mediante TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) para producir 2-ciclopropil-4-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-

pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 134 µmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 793,4 *m/z*.



A una solución de 2-ciclopropil- 4-(6-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (102 mg, 128 µmol, 1,00 eq) en DCM (3,00 ml) se le añadió $ZnBr_2$ (173 mg, 771 µmol, 38,6 µL, 6,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-((1S)-(3-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-

etil-1H-pirazol-5-carboxamida crudo (80,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 693,3 *m/z*.



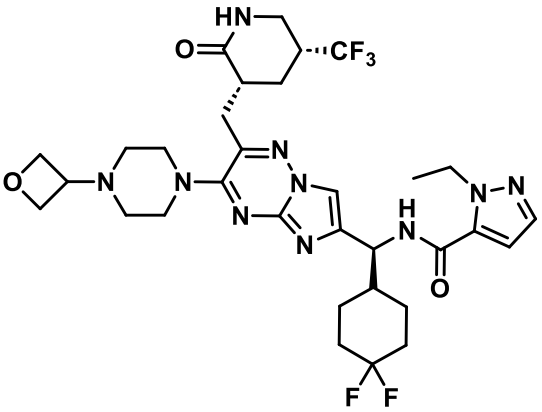
A una solución de N-((1S)-(3-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (80,0 mg, cruda) en MeOH (1,50 ml) se le añadió formaldehído (1,22 g, 15,0 mmol, 1,12 ml, pureza de 37 %, 130 eq) y $NaBH_3CN$ (21,7 mg, 346 µmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, después se filtró con lavados de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 35 % - 55 % de B durante 10 min). La mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(3-(3-ciclopropil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida

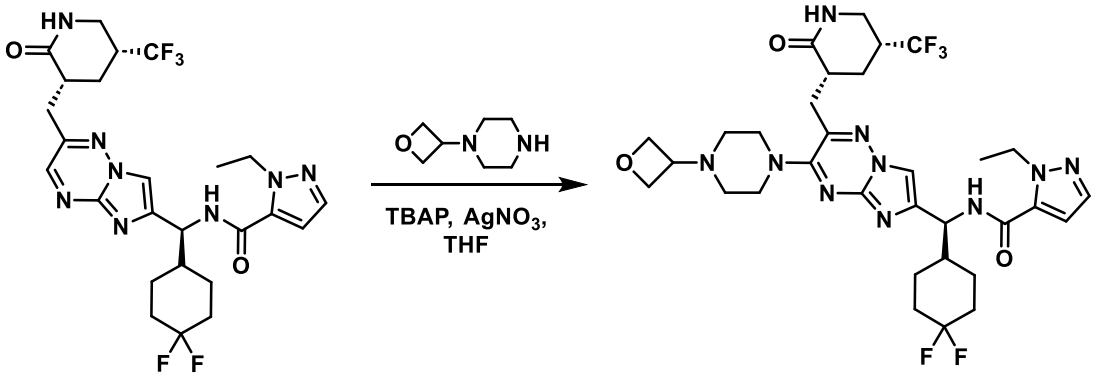
(75,0 mg, 106 µmol, rendimiento de 83 % en 2 etapas) se obtuvo como un sólido amarillo.

La mezcla de estereoisómeros se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - *i*-PrOH]; B %: 35 %, modo de elución isocrática). El único estereoisómero de primera elución de N-((1S)-(3-(3-ciclopropil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (**Compuesto 431** 22,16 mg, 31,0 µmol, 29 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

El único estereoisómero de segunda elución de N-((1S)-(3-(3-ciclopropil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (**Compuesto 432** 20,8 mg, 29,0 µmol, 27 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

Ejemplo 272. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 433)

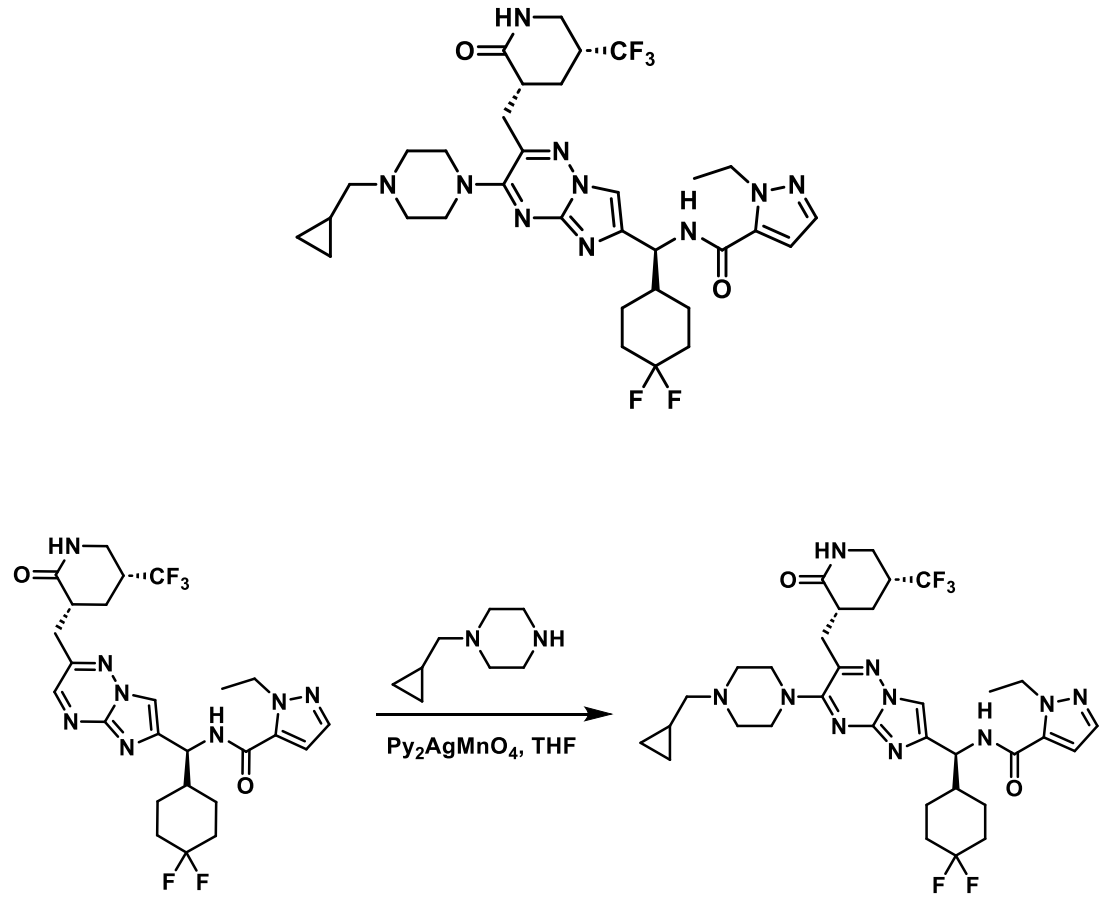




La sustitución oxidativa nucleofílica de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 87,9 µmol, 1,00 eq) con 1-(oxetan-3-il) piperazina (250 mg, 1,76 mmol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 14**, usando $AgNO_3$ (29,8 mg, 175 µmol, 2,00 eq) y TBAP (63,5 mg, 175 µmol, 2,00 eq) en THF (0,09 M), agitando por 1 hora a 25 °C, después purificando por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 8/1) después HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 25 % - 45 % de

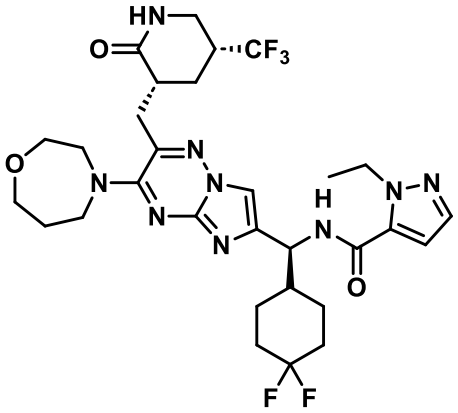
B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (18,76 mg, 25,8 µmol, 29 % de rendimiento) como un sólido.

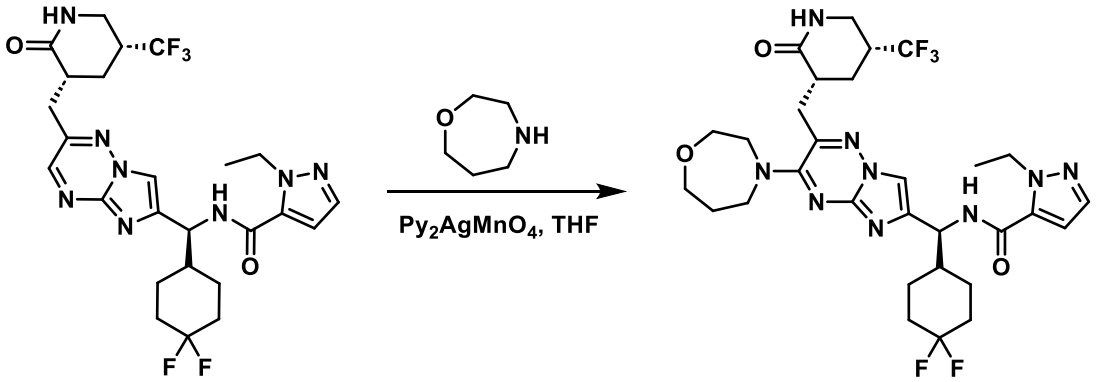
Ejemplo 273. Preparación de N-((S)-(3-(4-(ciclopropilmetil) piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 244)



La sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,6 mg, 13,0 umol, 1,00 eq) con 1-(ciclopropilmetil)piperazina (36,4 mg, 38,6 uL, 259,5 umol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina)plata(I) permanganato (9,1 mg, 23,6 umol, 1,8 eq) en THF (0,03 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 45 % de B durante 30 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(3-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (3,3 mg, 4,2 umol, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 274. Preparación de N-((S)-(3-(1,4-oxazepan-4-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 245)

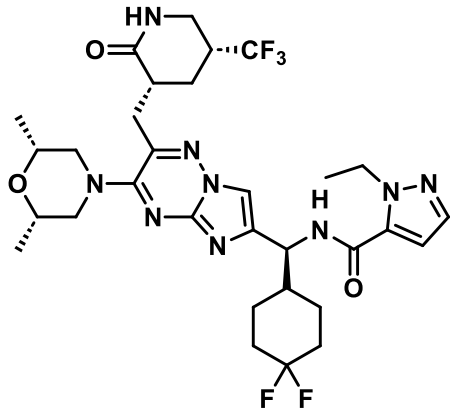


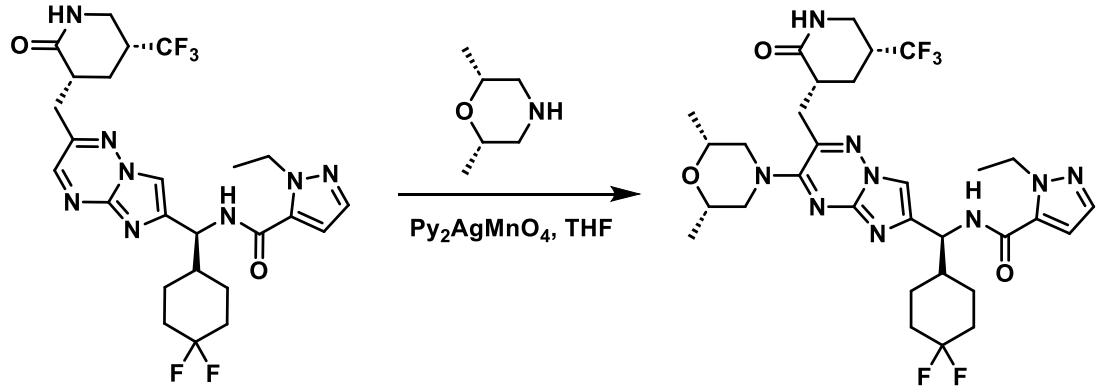


La sustitución oxidativa nucleófila de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (6,6 mg, 11,3 umol, 1,00 eq) con 1,4-oxazepano (11,4 mg, 12,5 uL, 112,7 umol, 10,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (15,6 mg, 40,6 umol, 3,6 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 25 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar

N-((S)-(3-(1,4-oxazepan-4-il)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (3,04 mg, 4,3 umol, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

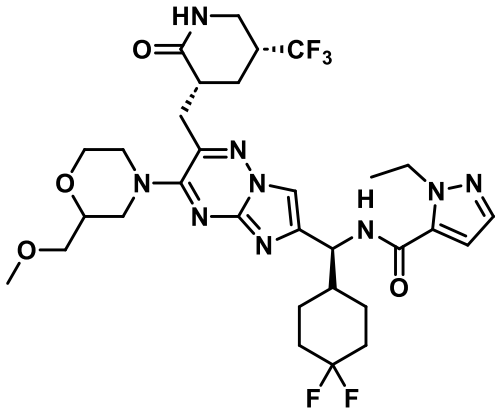
Ejemplo 275. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 247)

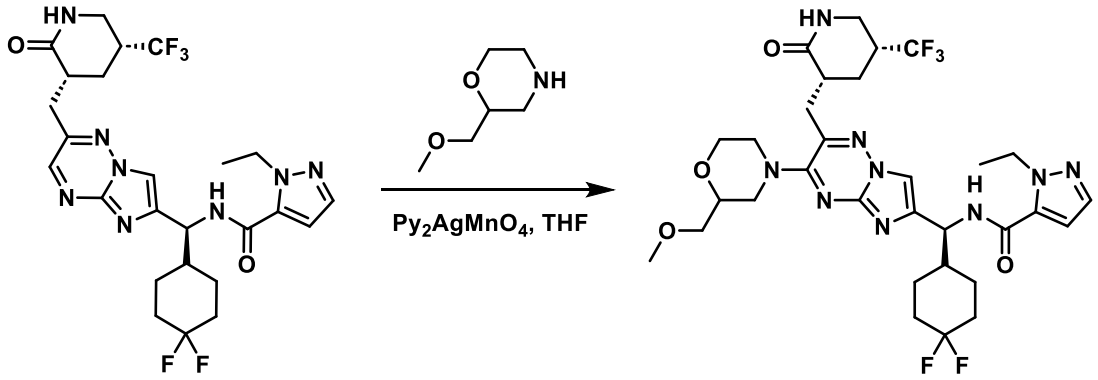




La sustitución oxidativa nucleófila de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (5,9 mg, 10,1 umol, 1,00 eq) con (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (11,6 mg, 12,4 uL, 100,7 umol, 10,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (23,9 mg, 6,2 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 50 % de B durante 25 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (2,32 mg, 3,4 umol, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 276. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-(metoximetil)morfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 416)

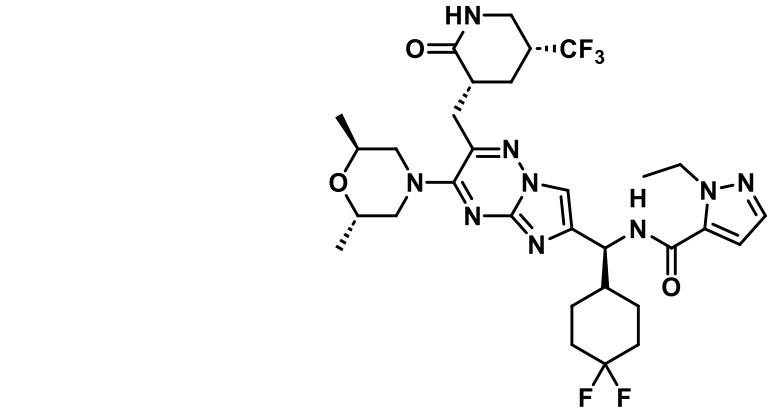


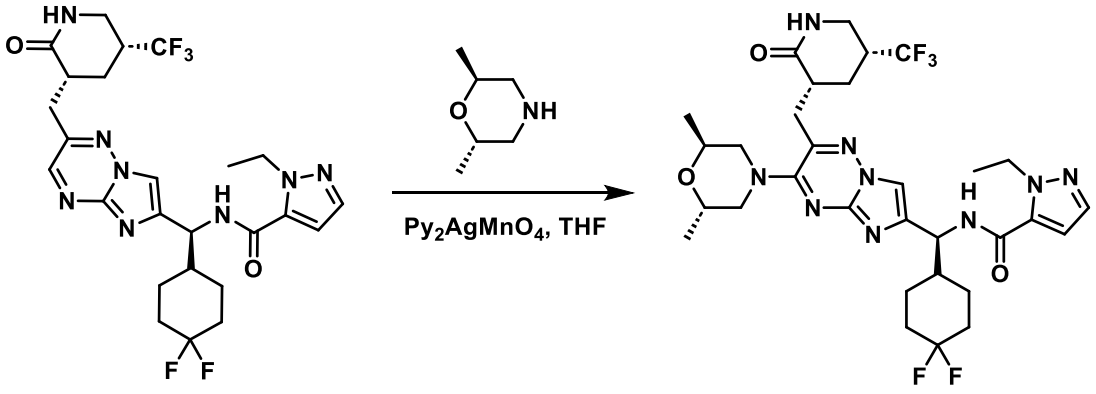


La sustitución oxidativa nucleófila de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (6,9 mg, 11,8 umol, 1,00 eq) con 2-(metoximetil)morfolina (30,9 mg, 32,5 uL, 235,6 umol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (19,7 mg, 51,2 umol, 4,3 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 56 % de B durante 20 minutos) seguido de un tratamiento

básico para proporcionar N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(2-(metoximetil)morfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (4,8 mg, 6,8 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

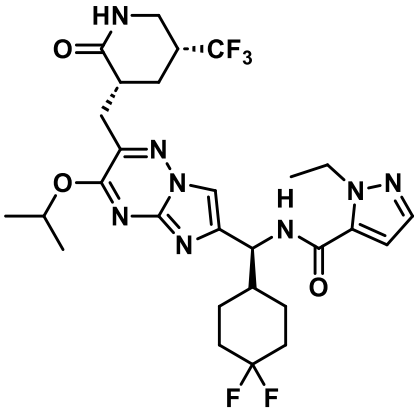
Ejemplo 277. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2S,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 420)

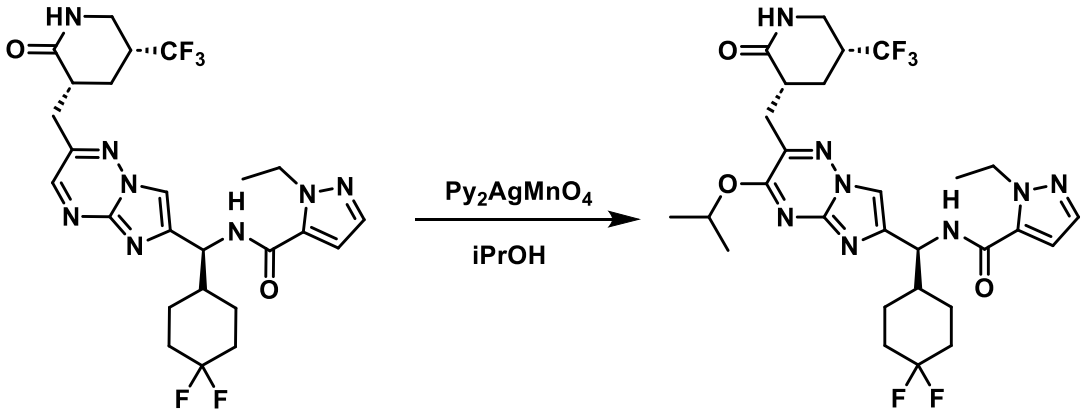




La sustitución oxidativa nucleófila de hidrógeno de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,1 mg, 12,1 umol, 1,00 eq) con (2S,6S)-2,6-dimetilmorfolina (27,9 mg, 30,6 uL, 242,5 umol, 20,0 eq) se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 8**, usando bis(piridina) plata(I) permanganato (16,6 mg, 43,1 umol, 3,6 eq) en THF (0,05 M) y purificando por HPLC preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 53 % de B durante 25 minutos) seguido de un tratamiento básico para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2S,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (3,03 mg, 4,3 umol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 278. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropoxi- 2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 417)

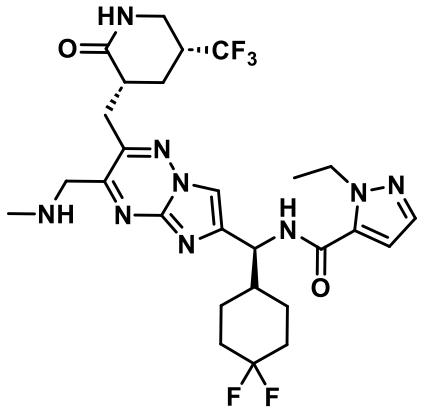


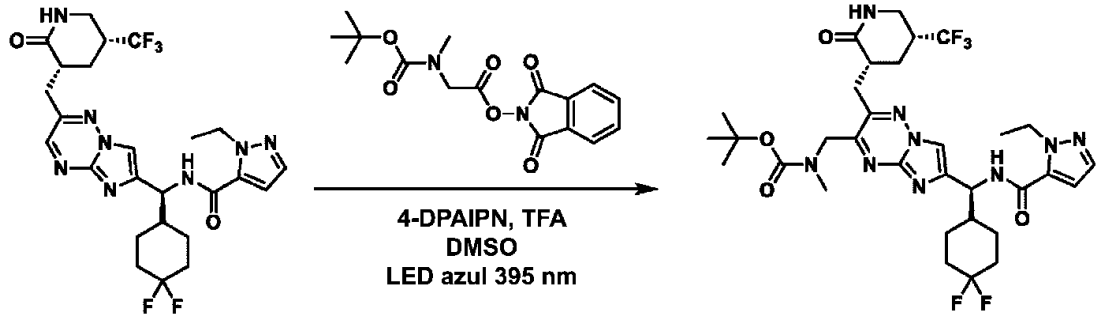


A una solución de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (9,9 mg, 16,9 umol, 1,00 eq) en isopropanol (0,34 ml, 0,05 M) a 5 °C se le añadió adiciones secuenciales de bis (piridina) plata(I) permanganato (totalizando 81,6 mg, 211,9 umol, 12,5 eq) hasta que se observó la degradación (~1 hora). La mezcla de reacción se diluyó después con DCM, se filtró a través de $MgSO_4$ empaquetado sobre Celite, y se concentró para dar un residuo que se purificó por HPLC

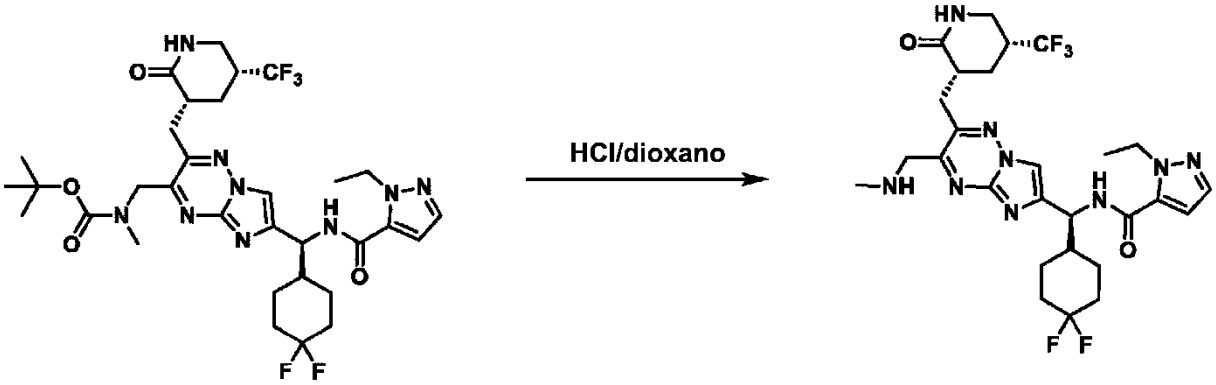
preparatoria (columna: Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (TFA)-acetonitrilo]; gradiente: 10 % - 60 % de B durante 40 minutos) y se liofilizan directamente para proporcionar N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-isopropoxi-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,55 mg, 0,7 umol, 4 % de rendimiento, sal de TFA).

Ejemplo 279. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((metilamino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 286)





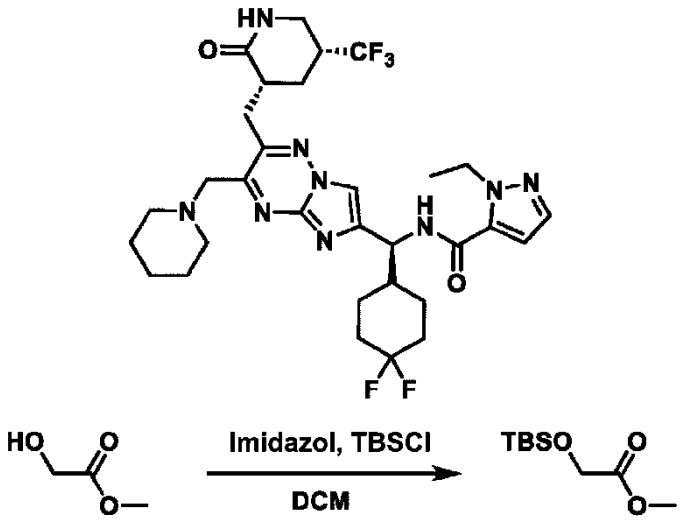
Intermedio ((6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo se sintentizó siguiendo el **Procedimiento general 7** con N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 263 µmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxoisoindolin-2-il N-(terc-butoxicarbonilo)-N-metilglicinato (176 mg, 527 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1), después HPLC preparatoria (condición: columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 35 % - 55 % de B durante 53 minutos) para proporcionar ((6-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (60,0 mg, 84,3 µmol, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 712,6 *m/z*.



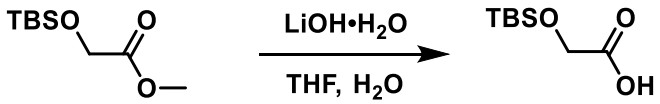
A una solución de ((6-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (1-etIL-1H-pirazol-5-carboxamido) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (55,0 mg, 77,2 µmol, 1,00 eq) en DCM (1,00 ml) se le añadió HCl/dioxano (2 M, 386 µL, 10,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar HCl/dioxano y DCM y se proporciona N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-((metilamino) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,63 mg, 51,5 µmol, sal de HCl) como un sólido amarillo.

Ejemplo 280. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-1-

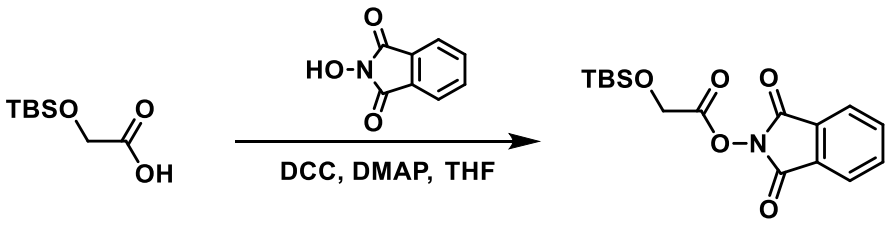
ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 288)



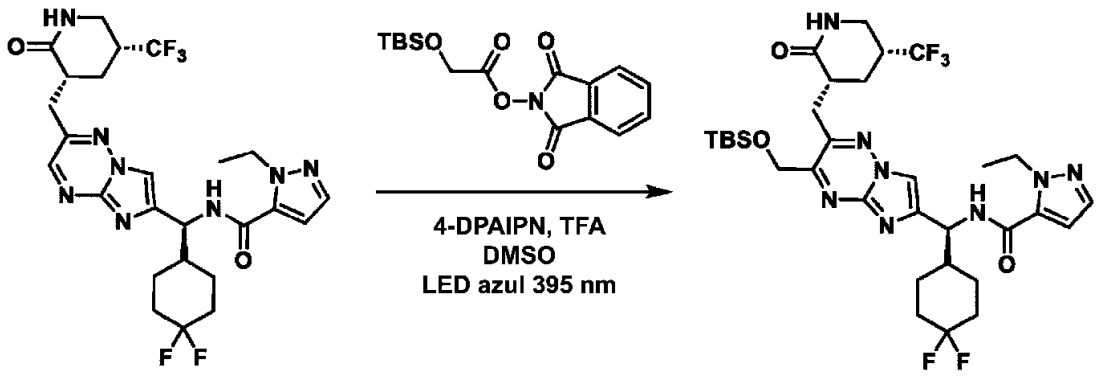
A una solución de 2-hidroxiacetato de metilo (15,0 g, 166 mmol, 12,8 ml, 1,00 eq) en DMF (150 ml) se le añadió imidazol (28,3 g, 416 mmol, 2,50 eq) y TBSCl (27,6 g, 183 mmol, 22,5 ml, 1,10 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30,0 ml) y se extrajo con Pet. Éter (30,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo 2-((terc-butildimetilsilil)oxi) acetato de metilo (30,0 g, 146 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,77 - 3,62 (m, 3H), 0,92 - 0,87 (m, 9H), 0,11 - 0,05 (m, 6H).



A una solución de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi) acetato de metilo (15,0 g, 73,4 mmol, 1,00 eq) en THF (125 ml) a 0 °C se le añadió H_2O (25,0 ml) y $LiOH•H_2O$ (6,16 g, 146 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas, después se diluyó con H_2O (100 ml) y se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a 3. La mezcla se diluyó adicionalmente con H_2O (200 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación. El producto, ácido 2-((terc-butildimetilsilil)oxi) acético (10,0 g, 52,5 mmol, 72 % de rendimiento), se obtuvo como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 - 4,13 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

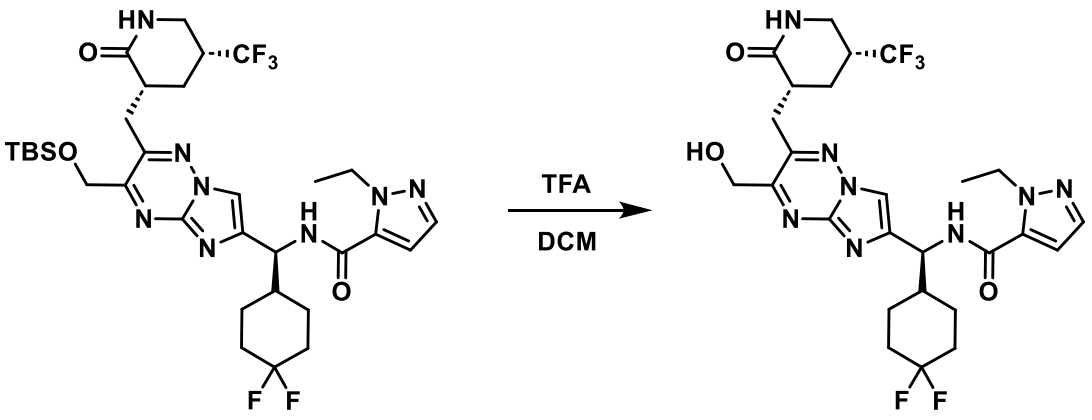


A una solución de ácido 2-((terc-butildimetilsilil)oxi) acético (3,00 g, 15,76 mmol, 1,00 eq) y 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (3,21 g, 19,7 mmol, 1,25 eq) en THF (50,0 ml) se le añadió DCC (3,58 g, 17,3 mmol, 3,51 ml, 1,10 eq) y DMAP (192 mg, 1,58 mmol, 0,100 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30,0 ml) y se extrajo con EtOAc (30,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (30,0 ml * 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter Pet: EtOAc = 1:0 a 3:1) para proporcionar 1,3-dioxoisoindolin-2-il 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetato (5,00 g, 14,9 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 - 7,70 (m, 4H), 4,65 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

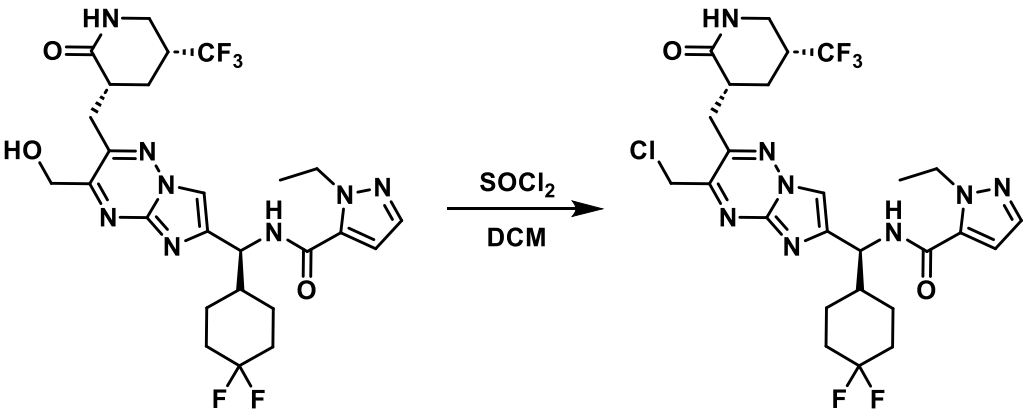


Intermedio N-((S)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

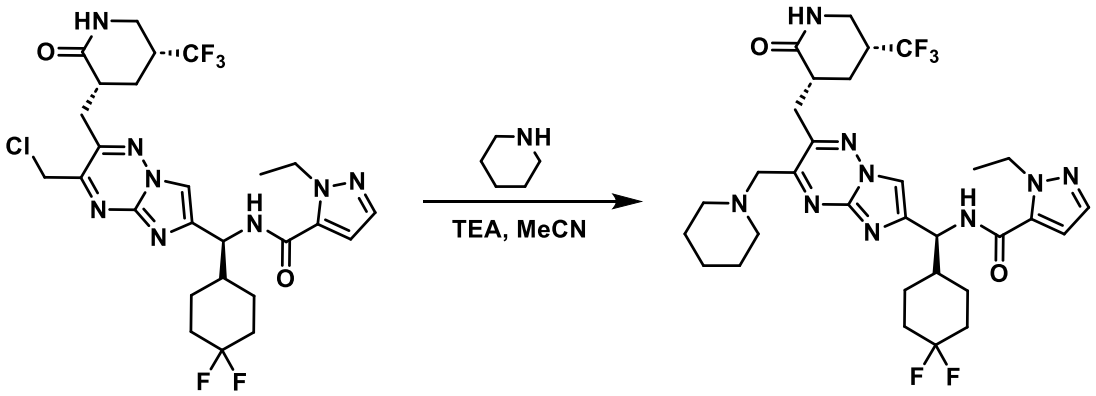
(trifluorometil)piperidin-3-il)metilo)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el **Procedimiento general 7** con N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (350 mg, 615 µmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxoisoindolin-2-il 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetato (247 mg, 738 µmol, 1,20 eq) y se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar N-((S)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 280 µmol, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 713,4 *m/z*.



A una solución de N-((S)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 280 µmol, 1,00 eq) en DCM (3,00 ml) se le añadió TFA (639 mg, 5,61 mmol, 416 µl, 20,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora después se concentró al vacío. Después la mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (20,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido amarillo, N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(hidroximetil)-2-(((3R),5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H -pirazol-5-carboxamida (130 mg, 217 µmol, rendimiento 77 %), que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ = 599,3 *m/z*.



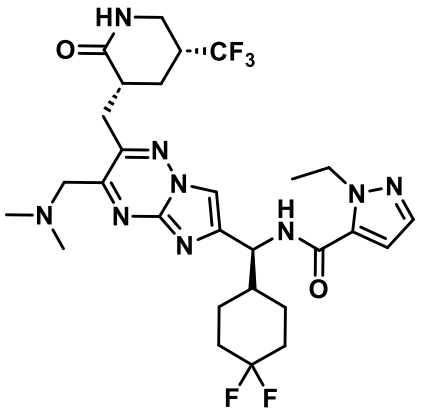
A una solución de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(hidroximetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (130 mg, 217 µmol, 1,00 eq) en DCM (2,00 ml) se le añadió $SOCl_2$ (77,5 mg, 651 µmol, 47,3 µL, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, después se concentró a presión reducida para dar N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida crudo (120 mg, 194 µmol, 89,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ = 617,4 *m/z*.

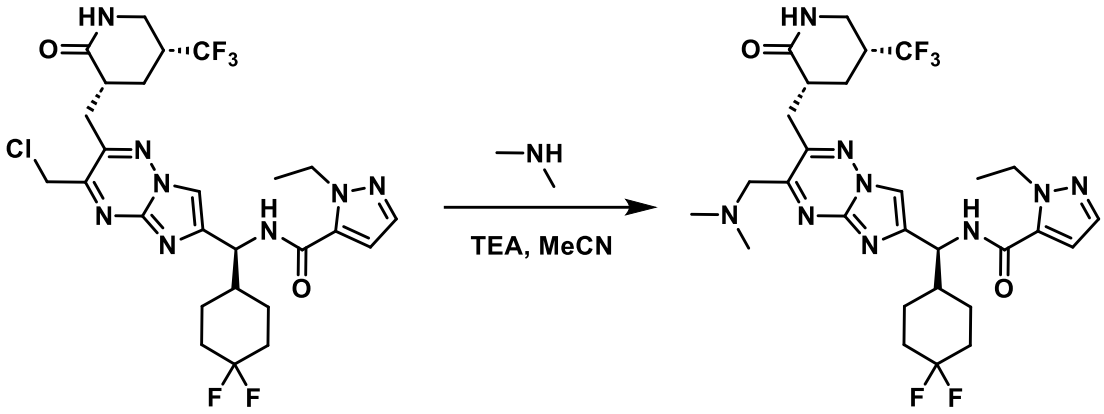


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-

(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (…) y clorhidrato de piperidina (9,46 mg, 77,7 µmol, 10,9 µL, 1,20 eq, sal de HCl). Purificación por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 18 % - 48 % de B durante 10 minutos) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(piperidin-1-ilmetil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (6,47 mg, 9,15 µmol, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

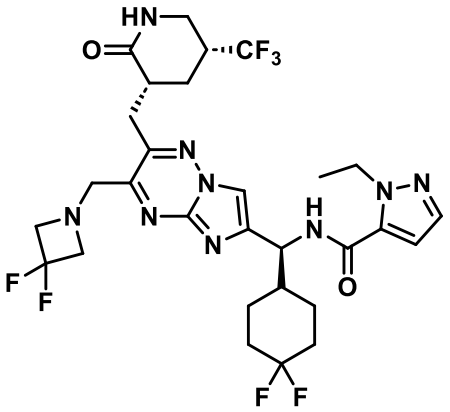
Ejemplo 281. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((dimetilamino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 287)

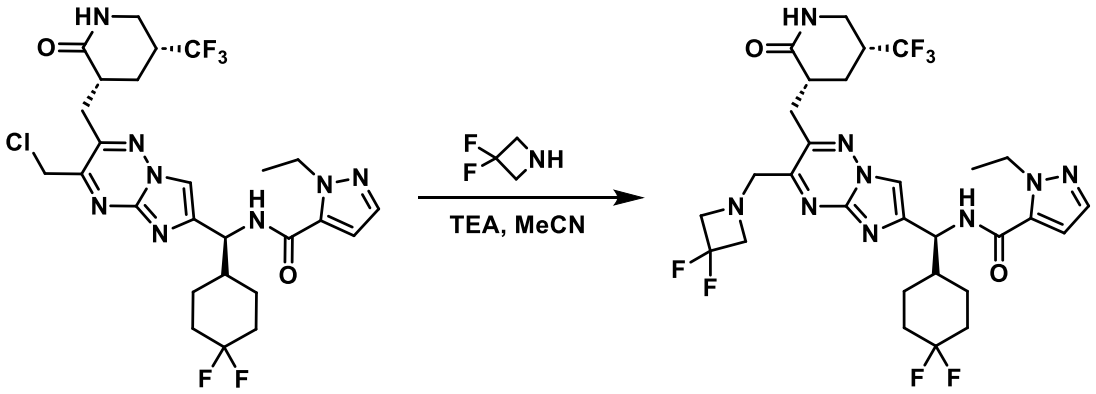




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, 48,6 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de dimetilamina (4,76 mg, 58,3 µmol, 1,20 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 100:1 a 10:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((dimetilamino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (13,61 mg, 20,4 µmol, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 282. Preparación de N-((S)-(3-((3,3-difluoroazetidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 332)

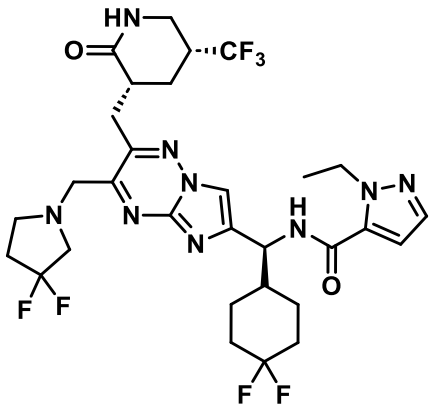


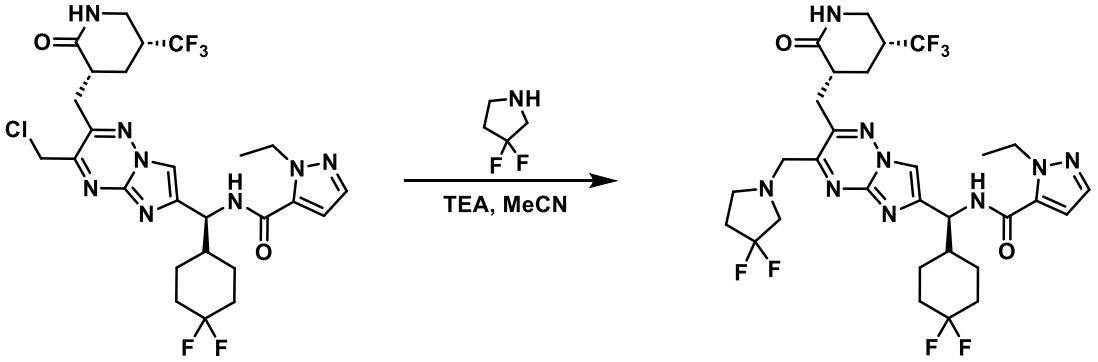


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (10,0 mg, 77,7 µmol, 1,20 eq, sal de HCl). Purificación por HPLC preparatoria (condición FA, columna: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 29 % - 59 % de B durante 10 minutos) proporcionó N-((S)-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-

2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (13,22 mg, 18,6 µmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 283. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-((3,3-difluoropirrolidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 333)

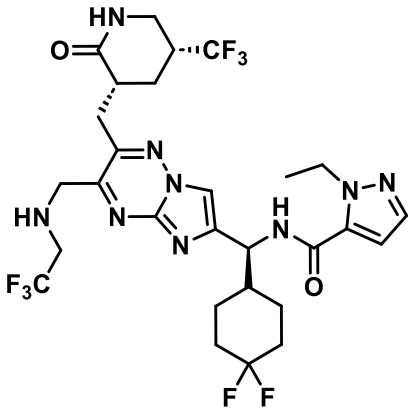


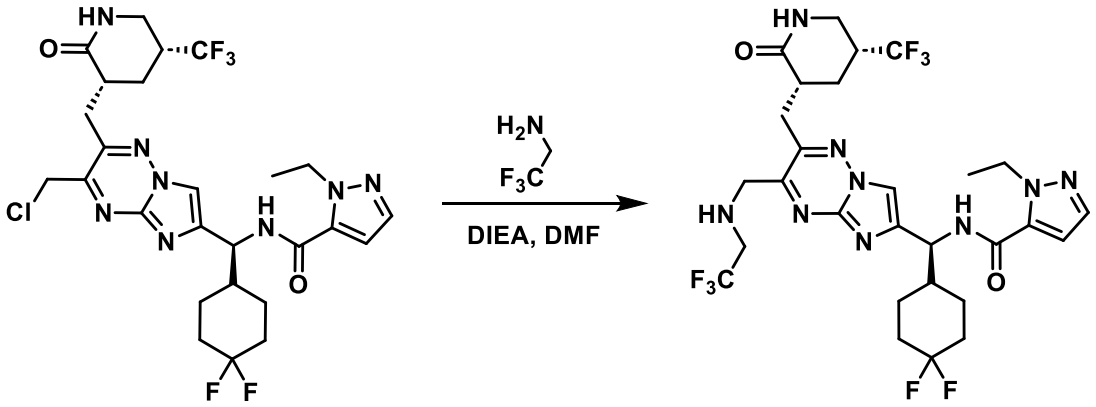


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-

(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) y 3,3-difluoropirrolidina (8,33 mg, 77,7 µmol, 1,20 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (9,10 mg, 12,1 µmol, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

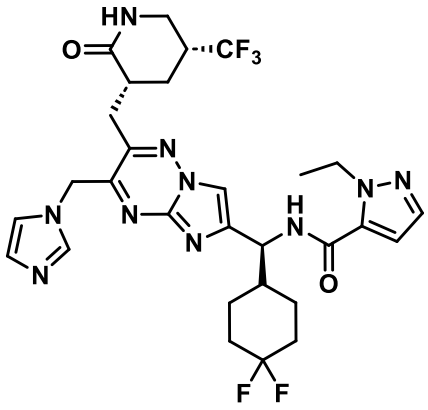
Ejemplo 284. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 331)

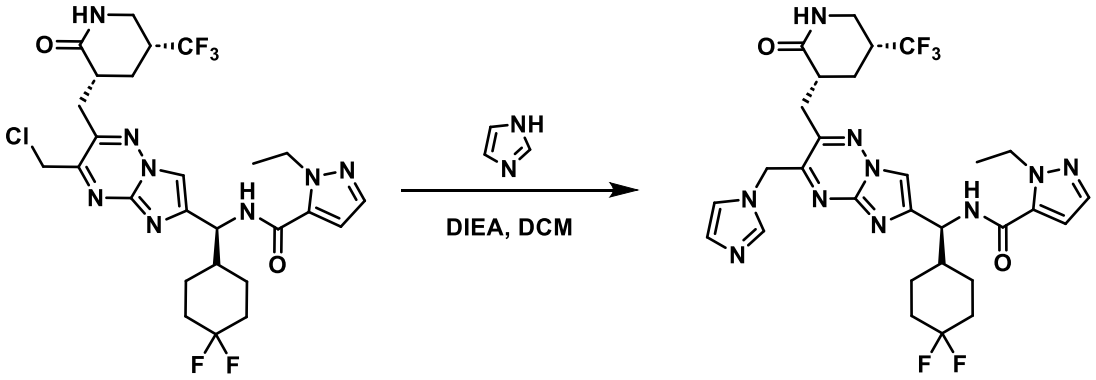




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (30,0 mg, 48,6 µmol, 1,00 eq) y 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (24,1 mg, 243 µmol, 19,1 µL, 5,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil) amino) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,44 mg, 10,6 µmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 285. Preparación de N-((S)-(3-(1H-imidazol-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 334)

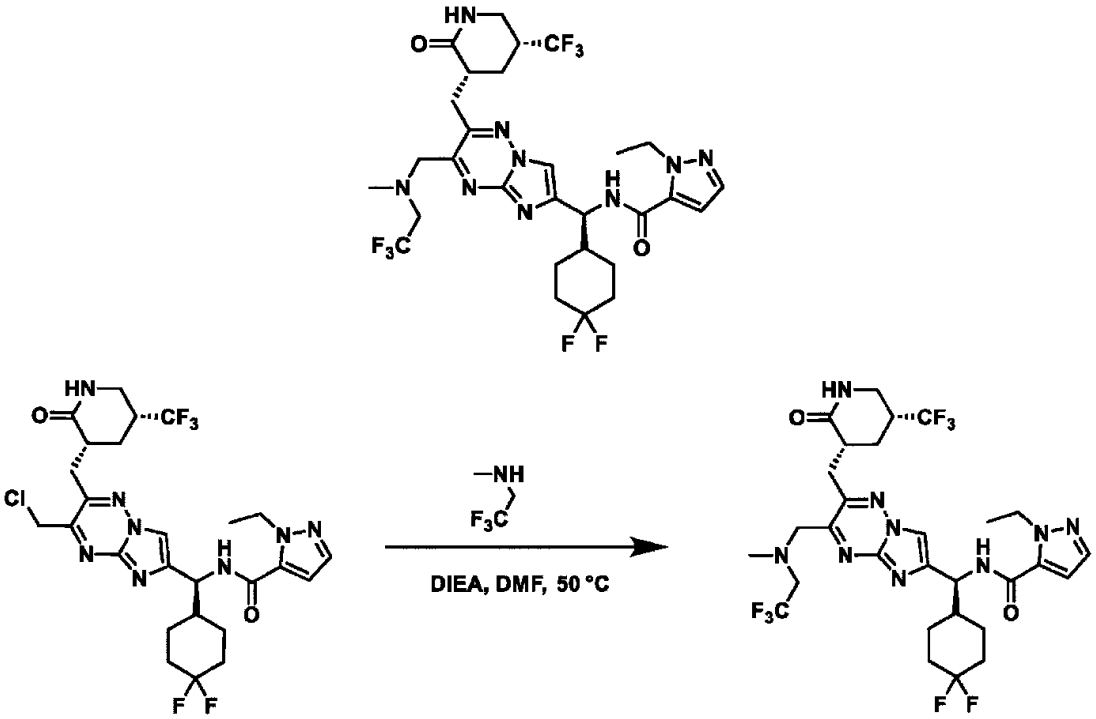




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y 1H-imidazol (16,5 mg, 243 µmol, 3,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(3-1H-imidazol-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-

etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,68 mg, 11,8 µmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco.

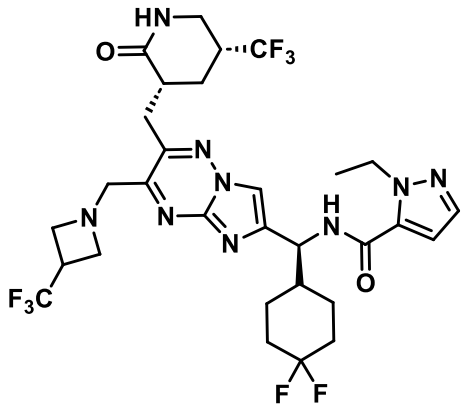
Ejemplo 286. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((metil (2,2,2-trifluoroetil)amino) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 335)

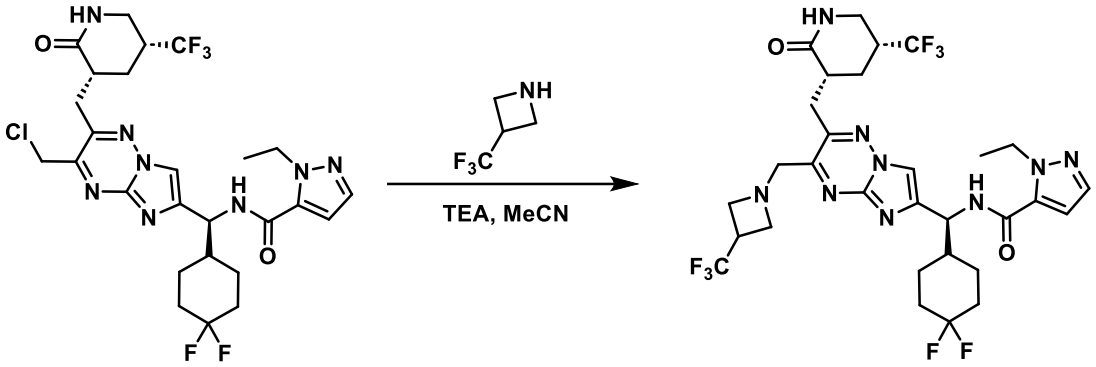


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 2,2,2-

trifluoro-N-metiletan-1-amina (36,3 mg, 243 µmol, 3,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (8,00 mg, 11,3 µmol, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 287. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(3-(trifluorometil) azetidin-1-il) metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 336)

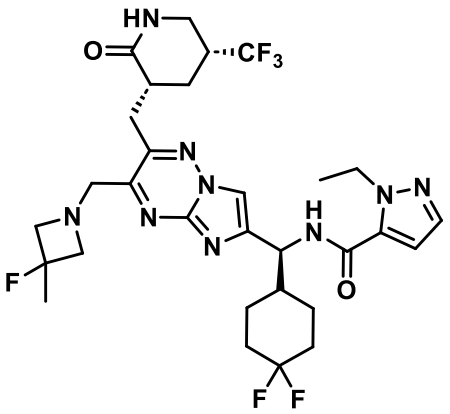


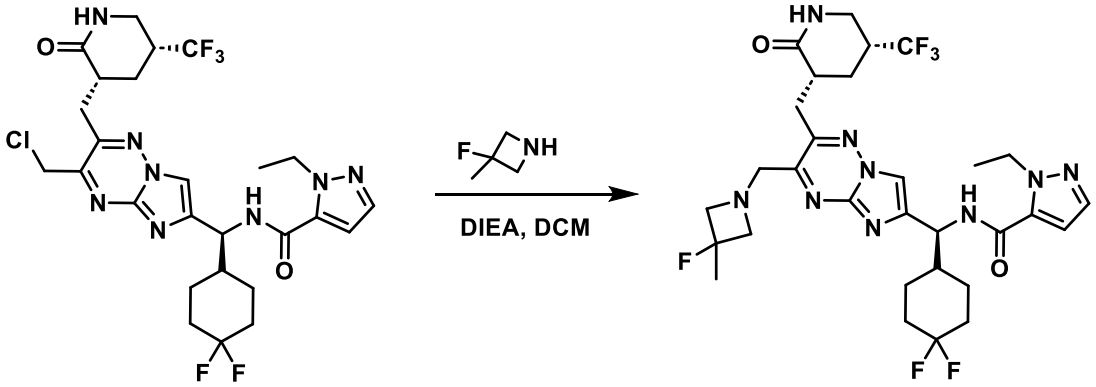


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (35,0 mg, 56,7 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidina (8,52 mg, 68,0 µmol, 1,20 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (15,44 mg, 21,2 µmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 288. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 337)

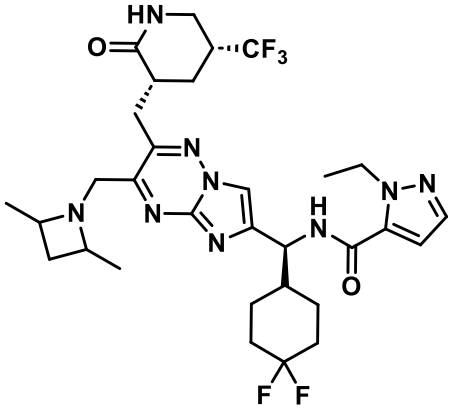


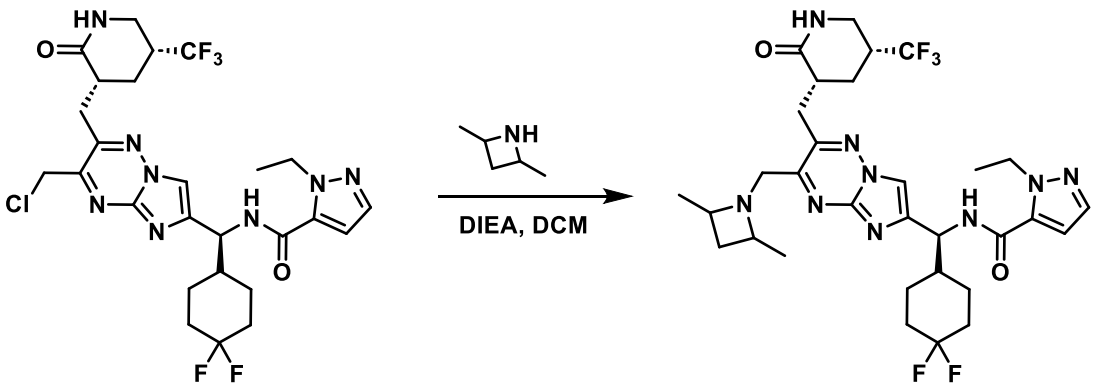


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (16,3 mg, 129 µmol, 2,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((S)-(4,4-

difluorociclohexil) (3-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (25,0 mg, 35,8 µmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco.

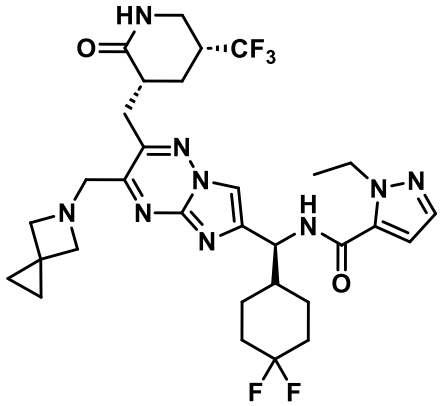
Ejemplo 289. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(2,4-dimetilazetidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 338)

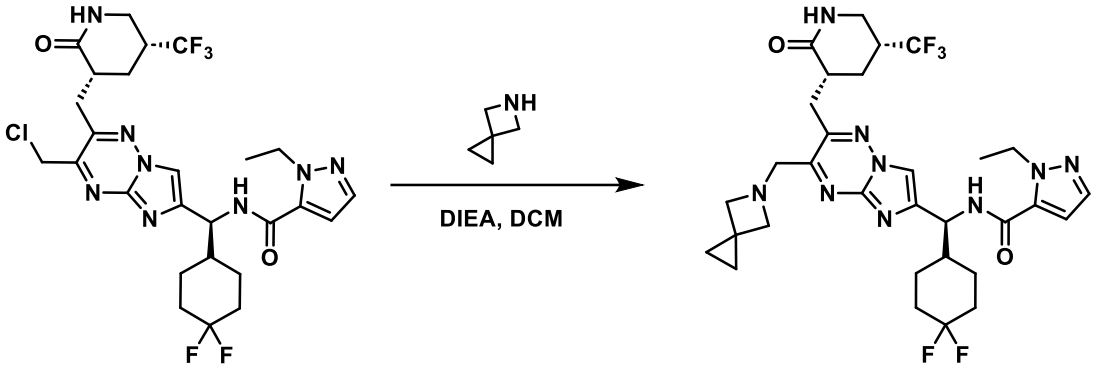




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (45,0 mg, 72,9 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 2,4-dimetilazetidina (17,7 mg, 146 µmol, 2,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(2,4-dimetilazetidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (10,0 mg, 14,6 µmol, 20,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 290. Preparación de N-((S)-(3-((5-azaespiro[2.3]hexan-5-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 339)

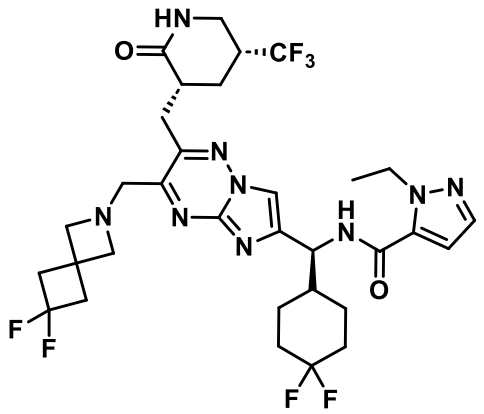


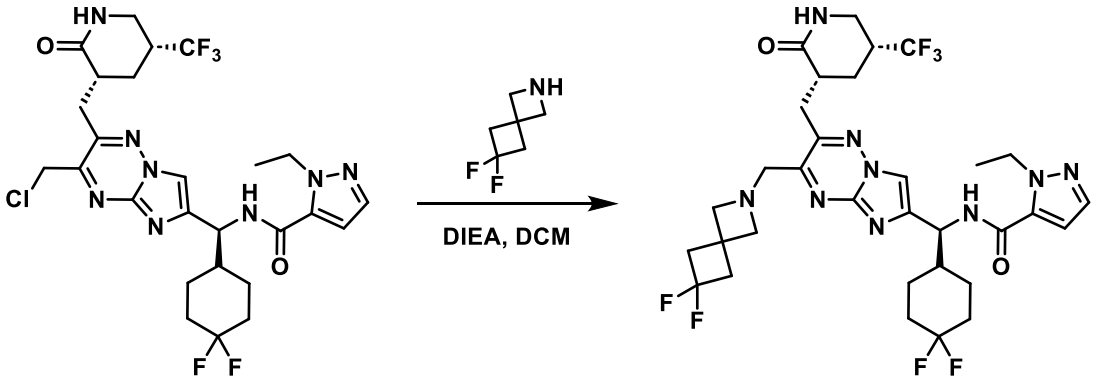


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (38,0 mg, 61,5 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 5-azaespiro [2,3] hexano (11,0 mg, 92,8 µmol, 1,50 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(3-((5-azaespiro [2,3] hexan-5-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (18,57 mg, 25,2 µmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 291. Preparación de N-(S)-(3-((6,6-difluoro-2-azaespiro [3.3] heptan-2-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 340)

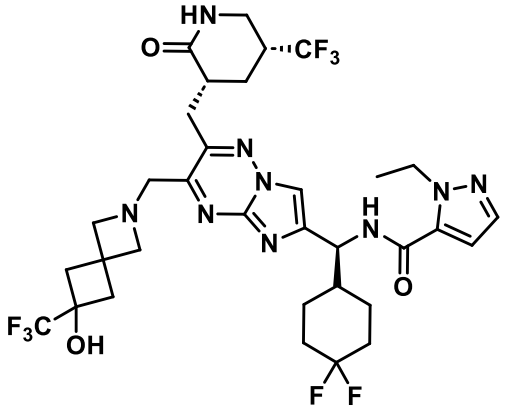


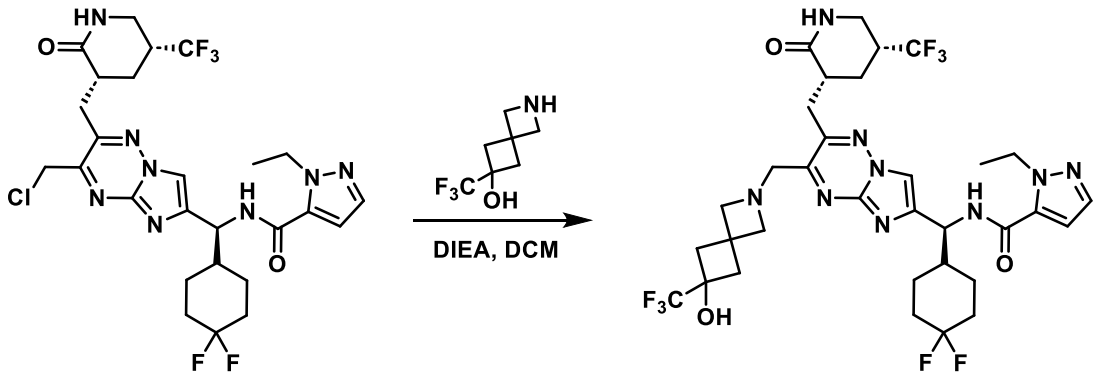


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (38,0 mg, 61,6 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 6,6-difluoro-2-azaespiro [3.3] heptano (20,8 mg, 123 µmol, 2,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(3-((6,6-difluoro-2-

azaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (9,26 mg, 12,3 µmol, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

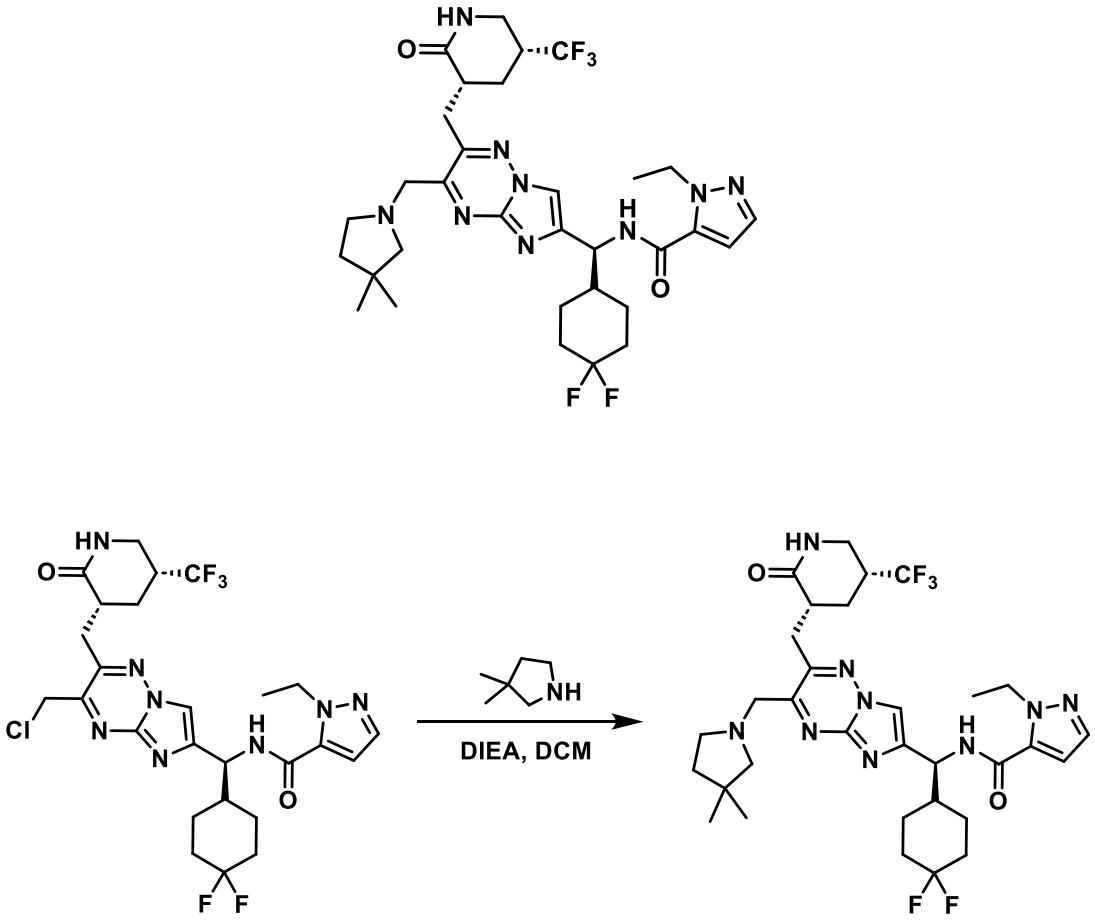
Ejemplo 292. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((6-hidroxi-6-(trifluorometil)-2-azaespiro [3,3]heptan-2-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 341)





La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-ol (28,2 mg, 129 µmol, 2,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((6-hidroxi-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-2-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (9,39 mg, 11,7 µmol, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

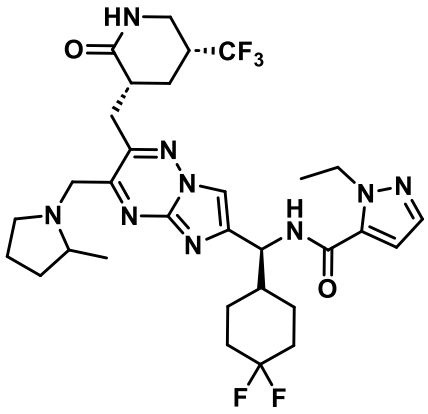
Ejemplo 293. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 342)

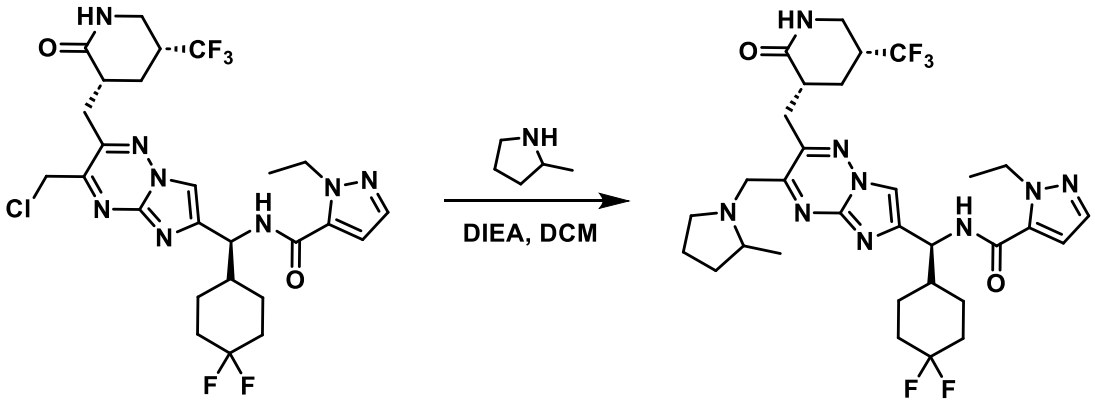


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 3,3-dimetilpirrolidina (21,9 mg, 162 µmol, 2,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-

1H-pirazol-5-carboxamida (1,09 mg, 1,52 µmol, 1,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 294. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 343)

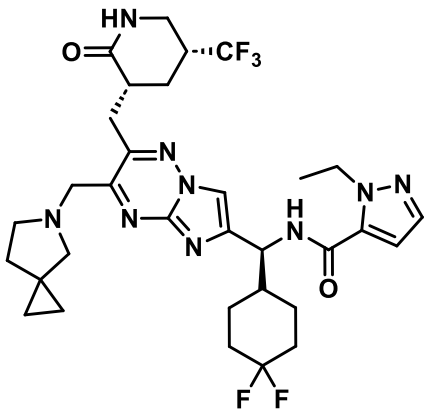


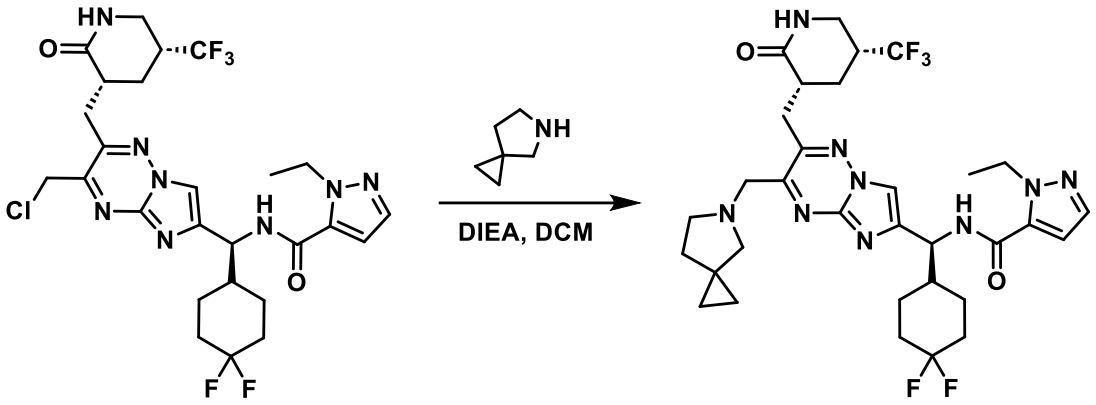


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 2-metilpirrolidina (29,5 mg, 243 µmol, 3,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20: 1) después HPLC preparatoria (condición base: columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v) - ACN]; gradiente: 44 % - 74 % de B durante 9 minutos) proporcionó N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2-metilpirrolidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (7,49 mg, 10,5 µmol, 13 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 295. Preparación de N-((S)-(3-((5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 344)

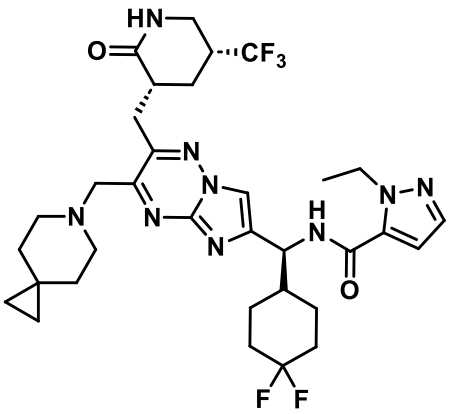


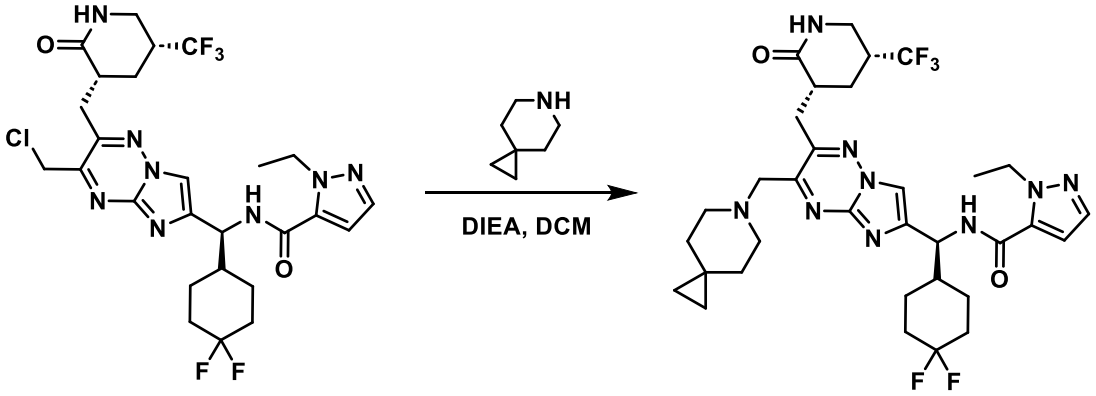


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (45,0 mg, 72,9 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 5-azaespiro [2,4] heptano (12,6 mg, 94,8 µmol, 1,30 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((S)-(3-((5-azaespiro [2,4] heptan-5-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-.3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (13,3 mg, 18,7 µmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 296. Preparación de N-((S)-(3-((6-azaespiro [2,5]octan-6-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 346)

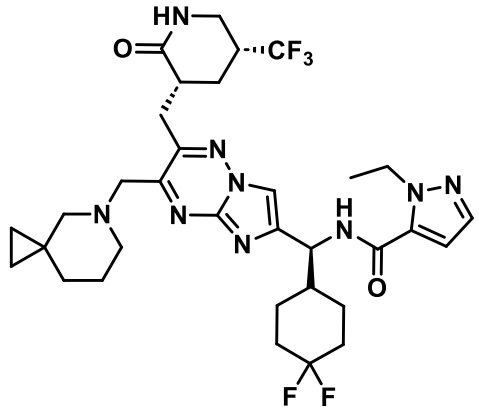


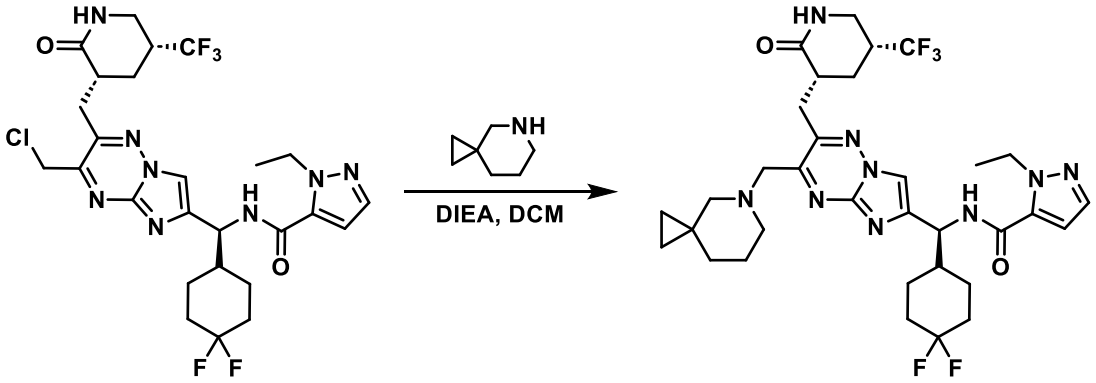


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (51,1 mg, 82,9 µmol, 1,00 eq) y 6-azaespiro[2,5]octano (11,0 mg, 99,5 µmol, 1,20 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1)

después HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 46 % - 66 % de B durante 10 minutos) proporcionó N-(S)-(3-(6-azaespiro [2,5] octan-6-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (29,62 mg, 42,1 µmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 297. Preparación de N-((S)-(3-((5-azaespiro[2,5] octan-5-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 347)

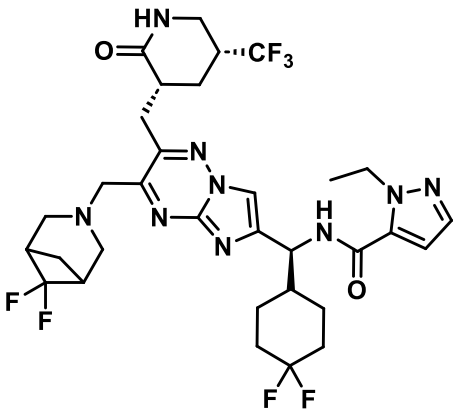


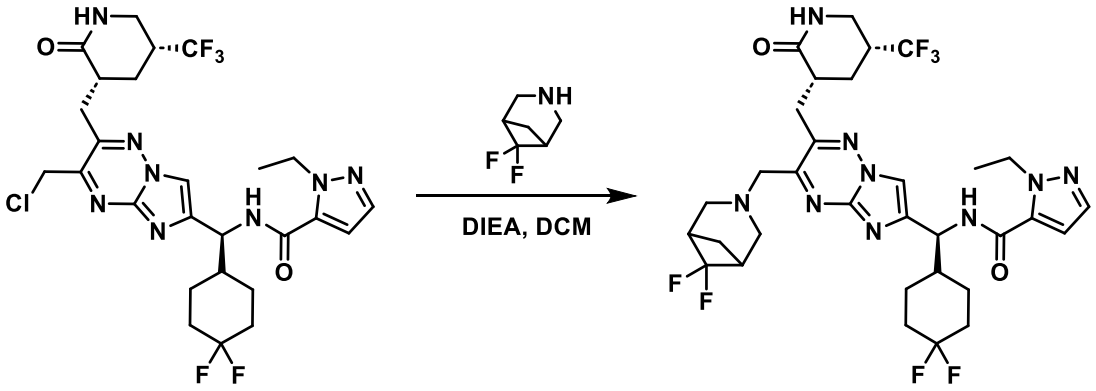


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (45,0 mg, 72,9 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 5-azaespiro [2,5] octano (16,1 mg, 109 µmol, 1,50 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((S)-(3-((5-azaespiro[2,5]octan-5-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (26,86 mg, 37,8 µmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 298. Preparación de N-((1S)-(3-((6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 348)

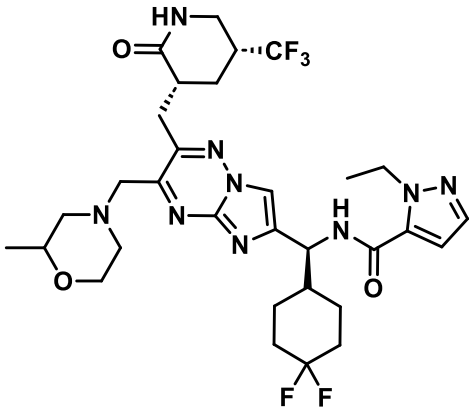


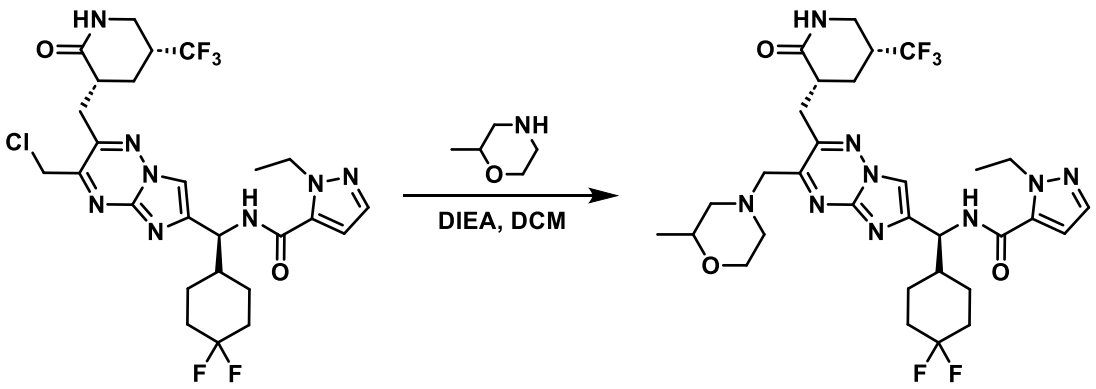


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) y 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3,1,1] heptano (17,2 mg, 101 µmol, 1,57 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((1S)-(3-((6,6-difluoro-3-azabiciclo[3,1,1]

heptan-3-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (25,42 mg, 34,3 µmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco.

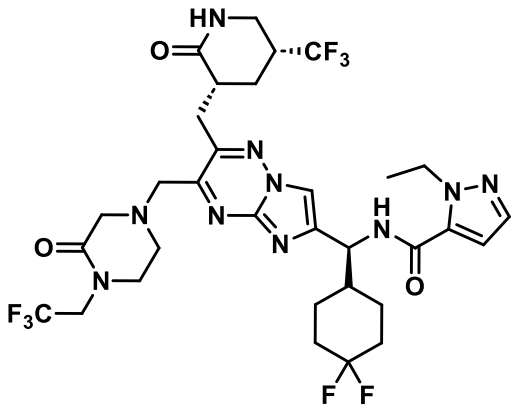
Ejemplo 299. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2-metilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 349)

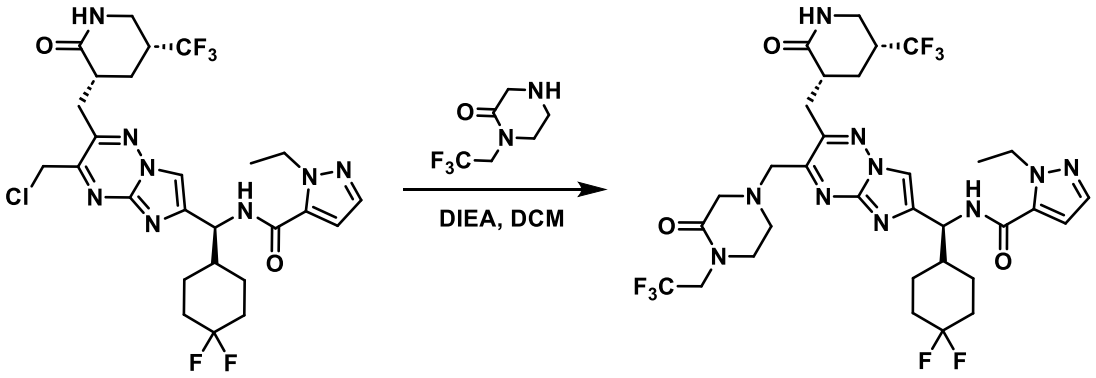




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 64,8 µmol, 1,00 eq) y 2-metilmorfolina (9,84 mg, 97,2 µmol, 1,50 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) proporcionó N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2-metilmorfolino) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (31,26 mg, 44,7 µmol, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 300. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil- 1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 352)

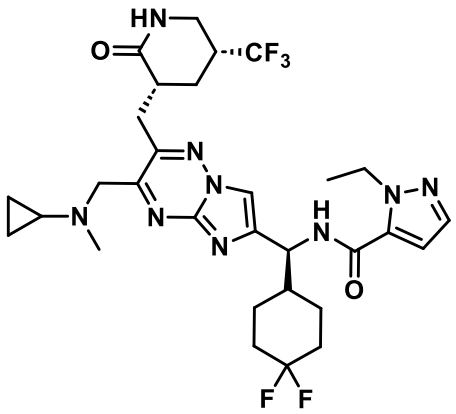


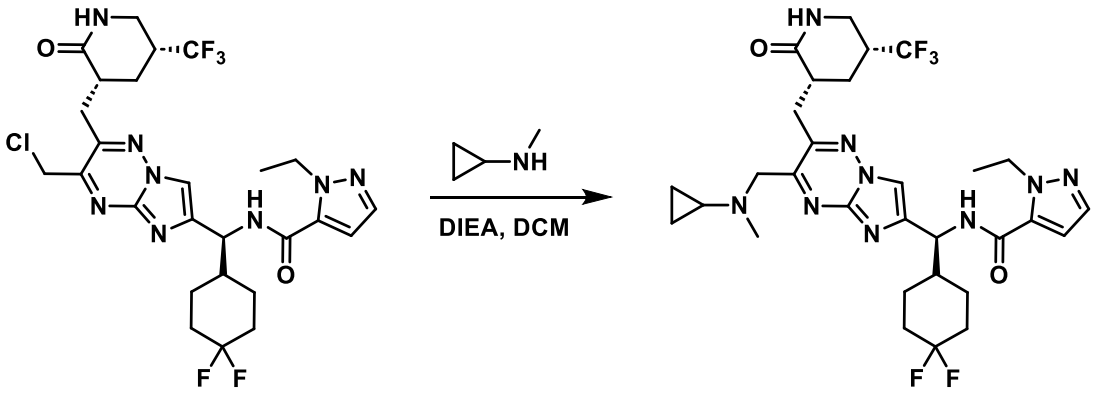


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (29,5 mg, 162 µmol, 2,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((S)-(4,4-trifluoroetil)(3-(3-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil) piperazin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (52,93 mg, 66,5 µmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 301. Preparación de N-((S)-(3-((ciclopropil(metil)amino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 356)

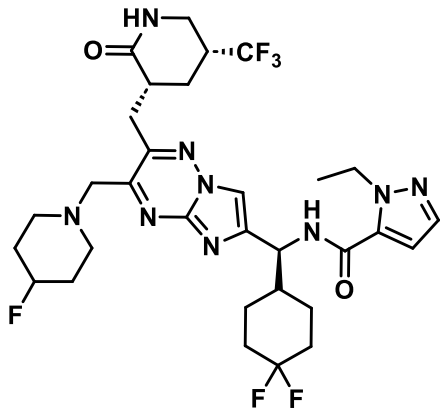


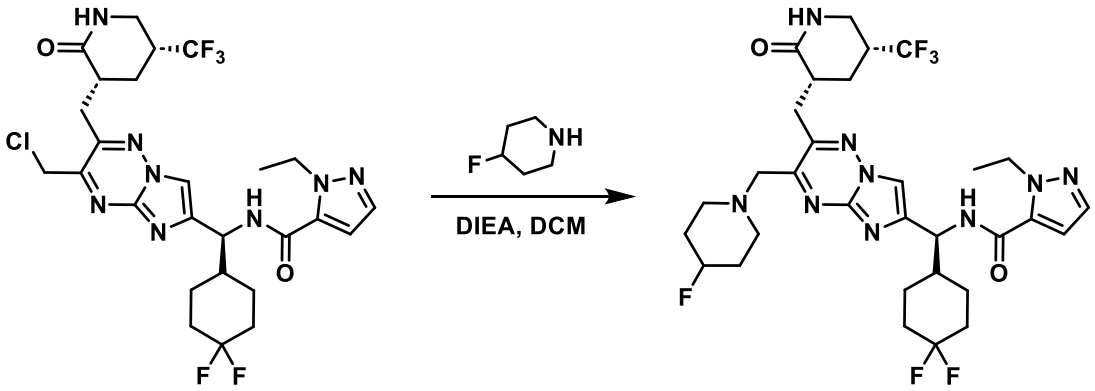


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (45,0 mg, 72,9 µmol, 1,00 eq) y N-metilciclopropanamina (47,1 mg, 438 µmol, 6,00 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((S)-(3-((ciclopropil(metil) amino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (27,3 mg, 40,9 µmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 302. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 371)

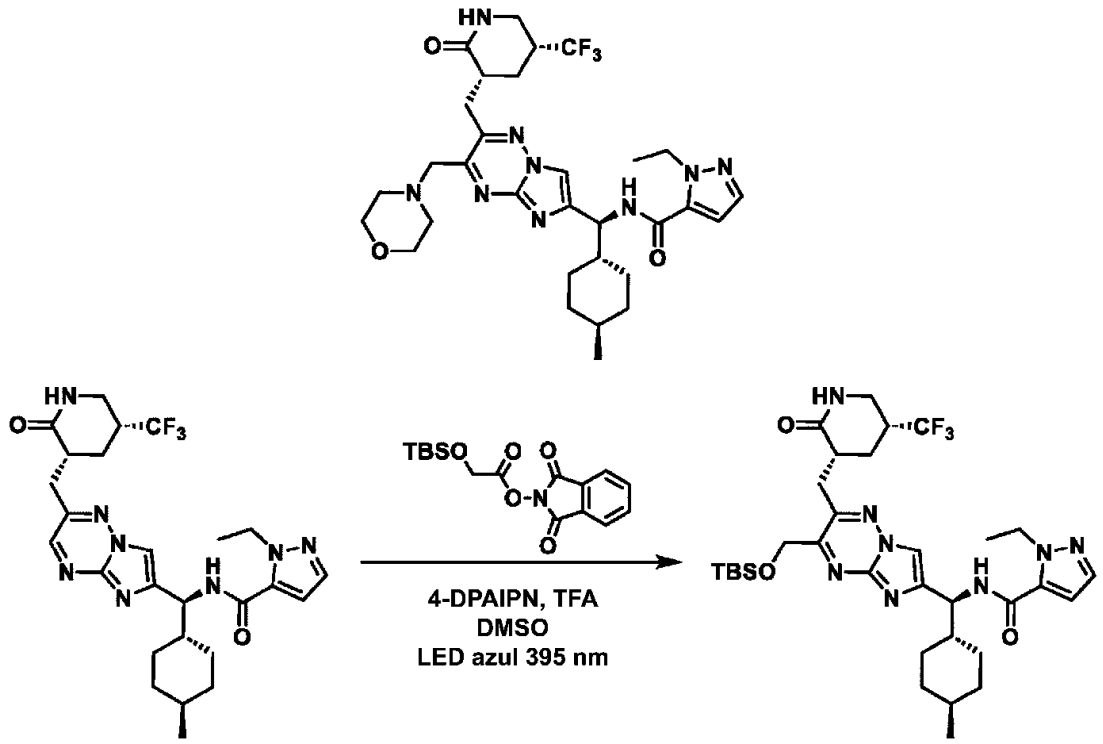




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-

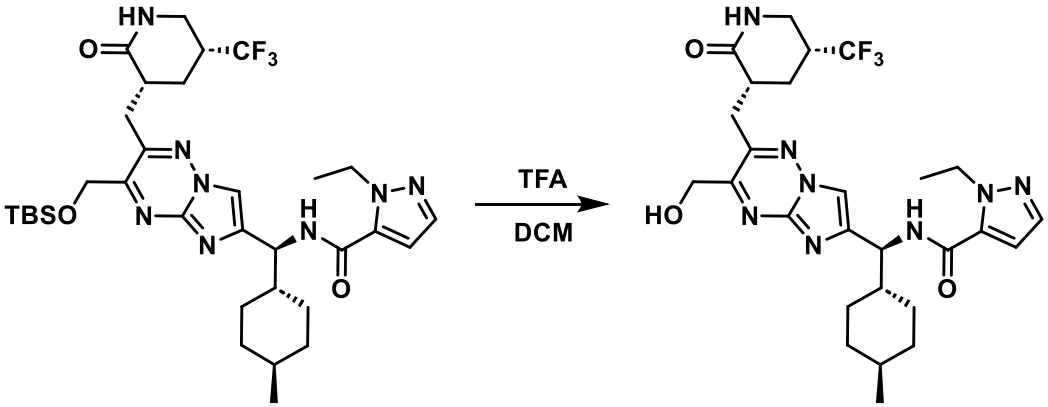
(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (16,9 mg, 121 µmol, 1,50 eq, sal de HCl). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/Pet Éter = 5:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (28,74 mg, 40,99 µmol, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 303. Preparación de 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil) (3-(morfolinometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 374)



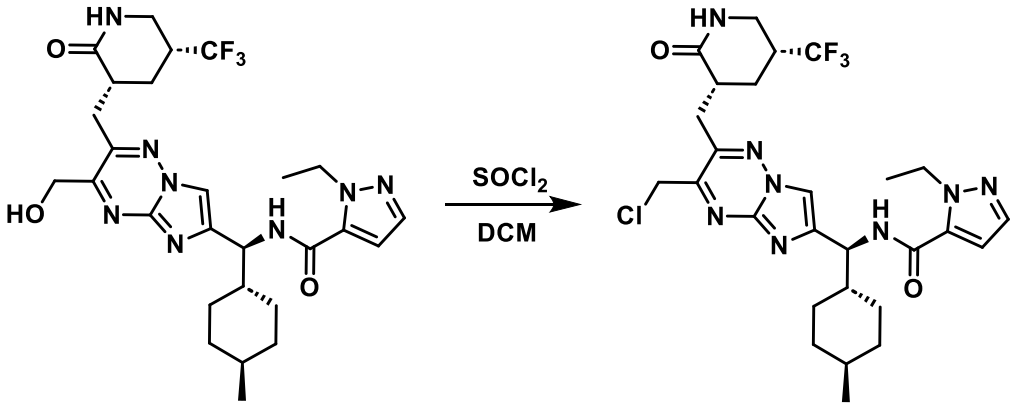
Intermedio N-((S)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el **Procedimiento general 7** con 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (1,40 g, 2,56 mmol, 1,00 eq) y -2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (1,98 g, 5,89 mmol, 2,30 eq) y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Pet. Éter/EtOAc = 1:0 a 0:1) para proporcionar N-((S)-(3-(((terc-

butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,550 g, 796 µmol, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 691,5 *m/z*.



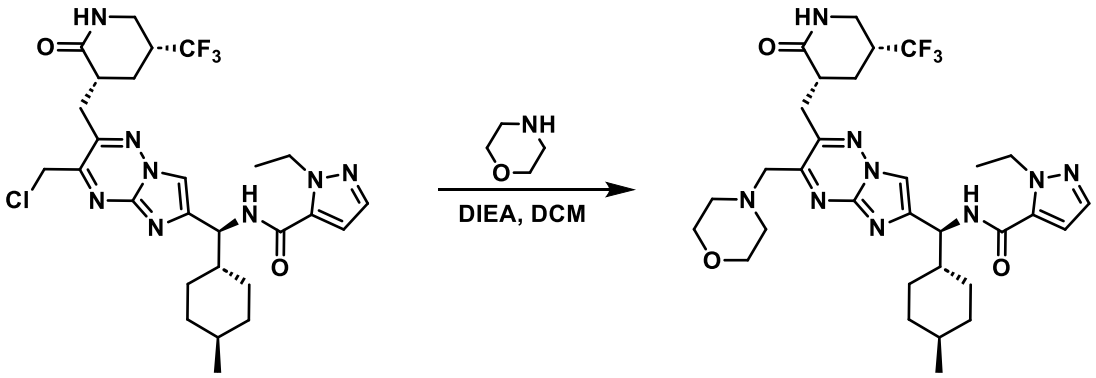
A una solución de N-((S)-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,500 g, 723 µmol, 1,00 eq) en DCM (5,00 ml) se le añadió TFA (1,65 g, 14,4 mmol, 1,08 ml, 20,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas y después se concentró a presión reducida para eliminar DCM y TFA. Después se ajustó el pH a 8 con $NaHCO_3$ sat. ac. y la mezcla se extrajo con 90,0 ml de acetato de etilo (30,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 40 % - 70 % de B durante 10 minutos) para proporcionar 1-etil-N-((S)-(3-(hidroximetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1R,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (330 mg, 572 µmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 577,4 *m/z*.



A una solución de 1-etil-N-((S)-(3-(hidroximetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, 260 µmol, 1,00 eq) en DCM (1,50 ml) se le añadió $SOCl_2$ (154 mg, 1,30 mmol, 94,4 µL, 5,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para eliminar $SOCl_2$ y DCM. El producto crudo, N-

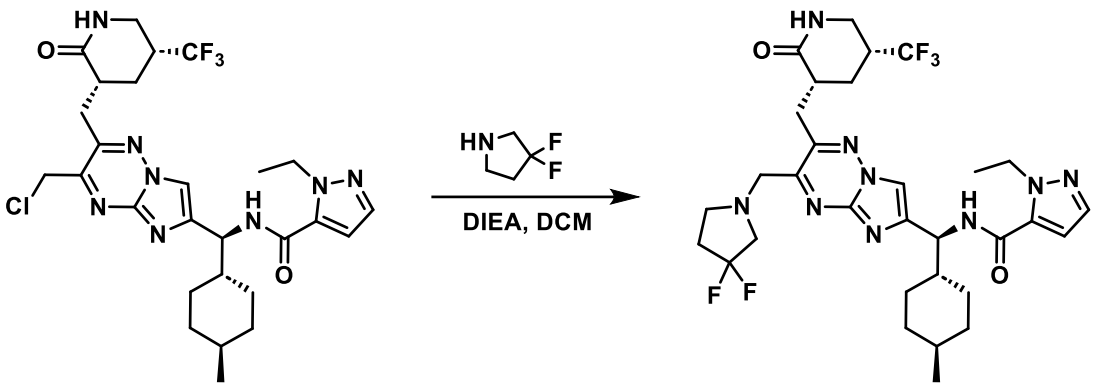
((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (150 mg, crudo), se obtuvo como un sólido amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ = 595,3 *m/z*.



La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 84,0 µmol, 1,00 eq) y morfolina (14,6 mg, 168 µmol, 14,7 µL, 2,00 eq). La purificación por HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 21 % - 51 % de B durante 10 minutos) proporcionó 1-etil-N-((S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(3-(morfolinometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-

(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (20,84 mg, 31,6 µmol, 36 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo.

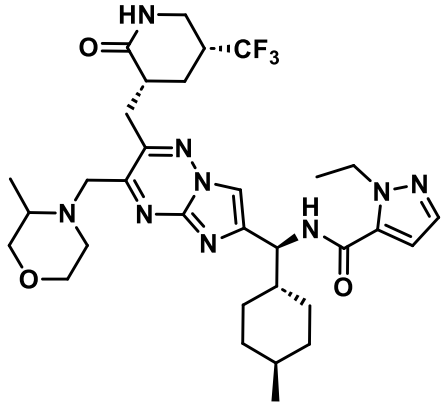
Ejemplo 304. Preparación de N-((S)-(3-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 375)

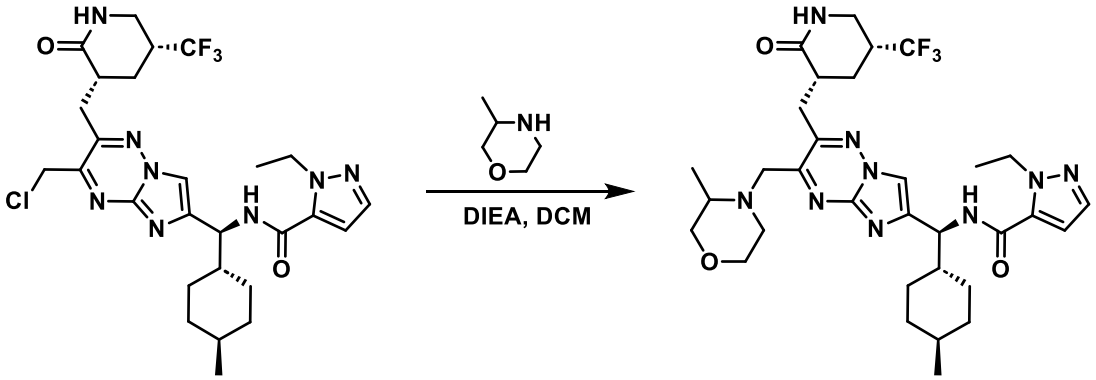


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 84,0 µmol, 1,00 eq) y 3,3-difluoropirrolidina (18,0 mg, 168 µmol, 2,00 eq). La purificación por HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente:

44 % - 64 % de B durante 10 minutos), después nuevamente por HPLC preparatoria (condición neutra; columna: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3) - ACN]; gradiente: 40 % - 60 % de B durante 10 minutos) proporcionó N-((S)-(3-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (11,07 mg, 14,9 µmol, 17 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco.

Ejemplo 305. Preparación de 1-etil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(3-((3-metilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo- 5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 408)

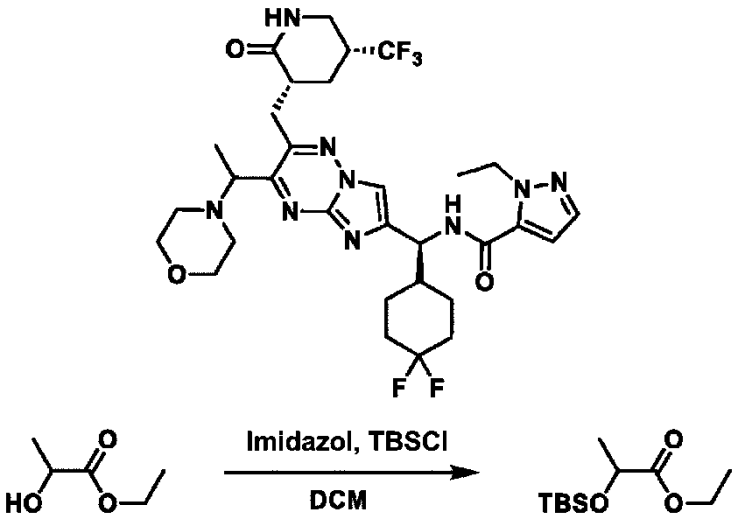




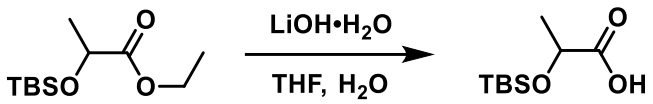
La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)((1r,4S)-4-metilciclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 84,0 µmol, 1,00 eq) y 3-metilmorfolina (17,0 mg, 168 µmol, 2,00 eq). La purificación por HPLC preparatoria (condición FA; columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 23 % - 53 % de B durante 10 minutos) proporcionó 1-etil-N-((1S)-((1r,4S)-4-metilciclohexil)(3-((3-metilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (18,36 mg, 26,9 µmol, 31 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo.

Ejemplo 306. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-morfolinoetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

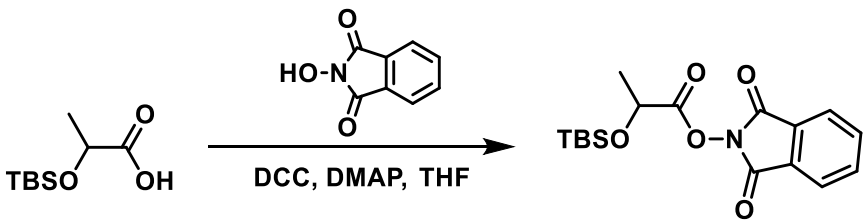
b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 381 y 227)



A una solución de 2-hidroxipropanoato de etilo (5,00 g, 42,3 mmol, 1,00 eq) en DMF (6,00 ml) se le añadió TBSCl (7,02 g, 46,5 mmol, 5,73 ml, 1,10 eq) e imidazol (7,20 g, 105 mmol, 2,50 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas, después la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20,0 ml) y se extrajo con EtOAc (50,0 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanoato de etilo (8,50 g, 36,5 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 - 0,89 (m, 9H), 0,08 (d, J = 12 Hz, 6H).

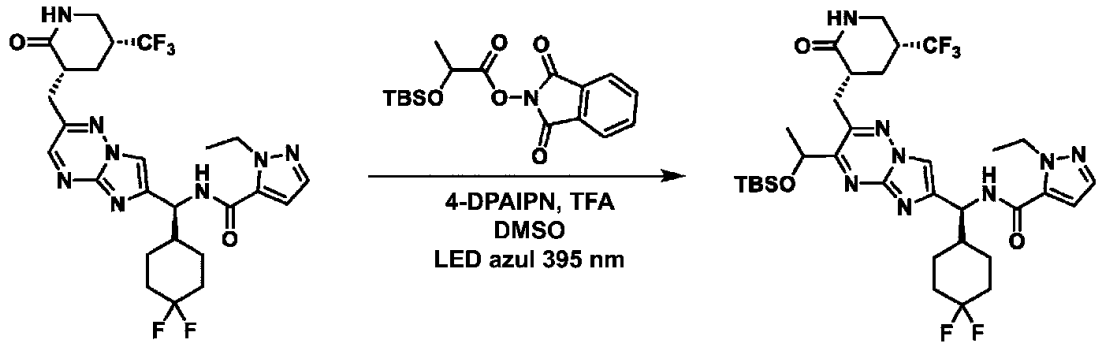


A una solución de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi) propanoato de etilo (9,84 g, 42,3 mmol, 1,00 eq) en THF (50,0 ml) se le añadió LiOH•H_2O (7,11 g, 169 mmol, 4,00 eq) en H_2O (10,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, después la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (80,0 ml, pH ≈ 6), se diluyó con H_2O (20,0 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml *3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto, ácido 2-((terc-butildimetilsilil)oxi) propanoico (8,00 g, 39,1 mmol, 92 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 - 4,21 (m, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 3H), 0,95 - 0,91 (m, 9H), 0,15 - 0,07 (m, 6H).



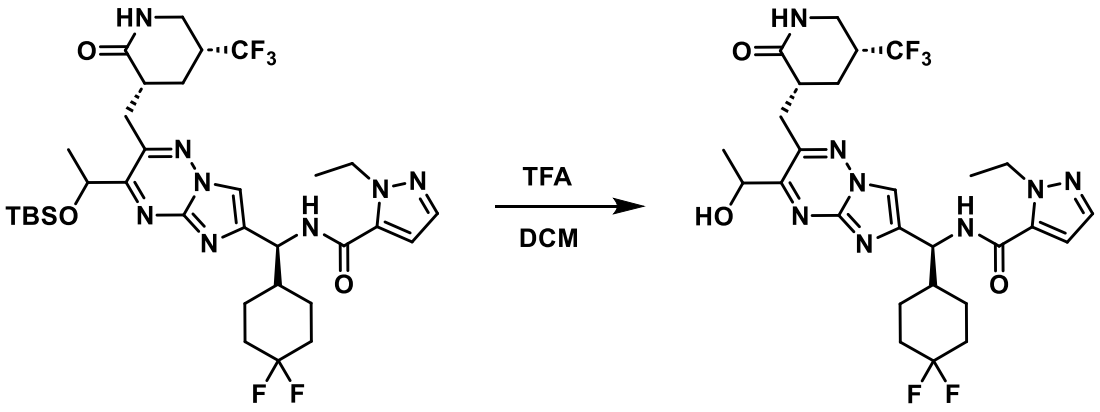
A una solución de ácido 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanoico (3,00 g, 14,6 mmol, 1,00 eq) y 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (2,99 g, 18,3 mmol,

1,25 eq) en THF (10,0 ml) se le añadió DCC (3,33 g, 16,1 mmol, 3,27 ml, 1,10 eq) y DMAP (179 mg, 1,47 mmol, 0,10 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró con lavados de EtOAc (30,0 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Pet. Éter/EtOAc = 20:1 a 5:1) para proporcionar 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (2,60 g, 7,44 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,76 (m, 4H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 - 0,92 (m, 9H), 0,18 - 0,15 (m, 6H).



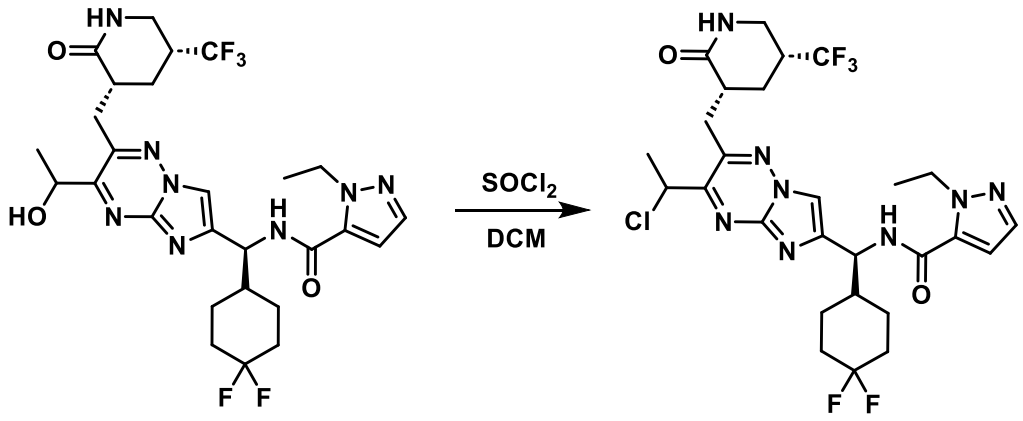
Intermedio N-((1S)-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-ilo)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó siguiendo el **Procedimiento general 7** con N-((S)-(4,4-

difluorociclohexil)(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,20 g, 351 µmol, 1,00 eq) y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanoato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (245 mg, 703 µmol, 2,00 eq) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C 18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 66 % - 86 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((1S)-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 92,4 µmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 727,4 *m/z*.



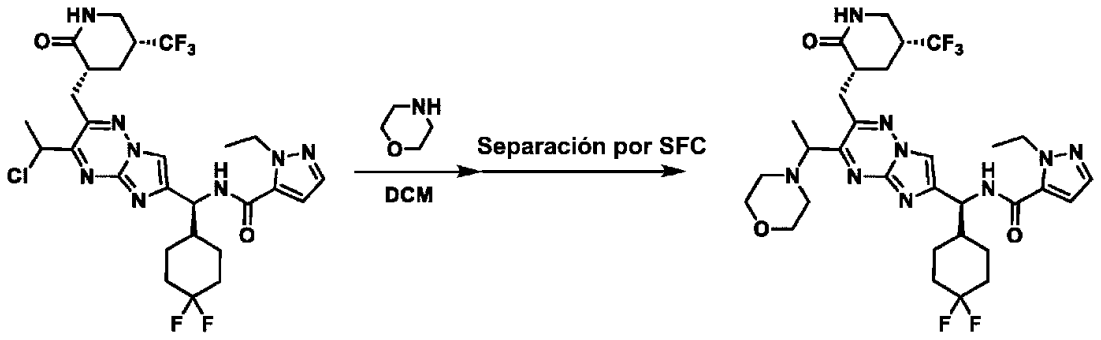
A una solución de N-((1S)-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-

etil-1H-pirazol-5-carboxamida (110 mg, 151 µmol, 1,00 eq) en DCM (2,00 ml) se le añadió TFA (345 mg, 3,03 mmol, 224 µL, 20,0 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30,0 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparatoria (EtOAc/MeOH = 20:1). El producto, N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-hidroxietil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (75,0 mg, 121 µmol, 80 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 613,3 *m/z*.



A una solución de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-hidroxietil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (75,0 mg, 122 µmol, 1,00 eq) en DCM (2,00 ml) se le añadió $SOCl_2$ (29,1 mg, 244 µmol, 17,7 µL, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. Producto crudo, N-((1S)-(3-(1-cloroetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (70,0 mg, 110 µmol, 91 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ = 631,3 *m/z*.



La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((1S)-(3-(1-cloroetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (60,0 mg, 95,0 µmol, 1,00 eq) y morfolina (60,0 mg, 95,0 µmol, 1,00 eq). Purificación por … proporcionó una mezcla de estereoisómeros de N-((1S)-(4,4-

difluorociclohexil)(3-(1-morfolinoetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 73,3 µmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 682,4 *m/z*.

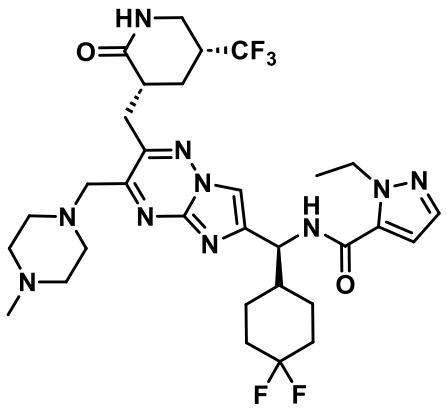
El residuo se purificó por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - ACN/ i –PrOH (0,1 % NH_3H_2O)]; B %: 55 %, modo de elución isocrática, R_t = 1,233, 1,779).

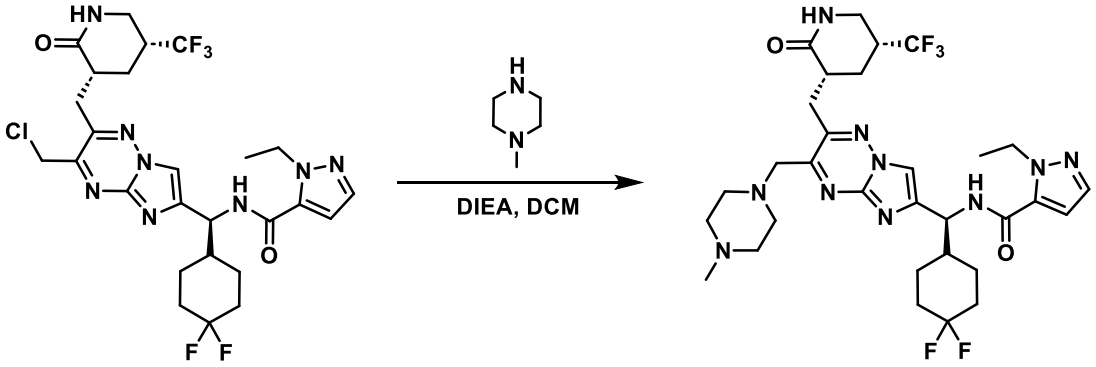
El único estereoisómero de primera elución de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(1-morfolinoetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 381 20,0 mg, 28,6 µmol, 39 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

El único estereoisómero de segunda elución de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(1-morfolinoetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 227 9,97 mg, 14,6 µmol, 1,00 eq) se obtuvo como un sólido blanco.

<u>Ejemplo 307. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-</u>

il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuestos 412)

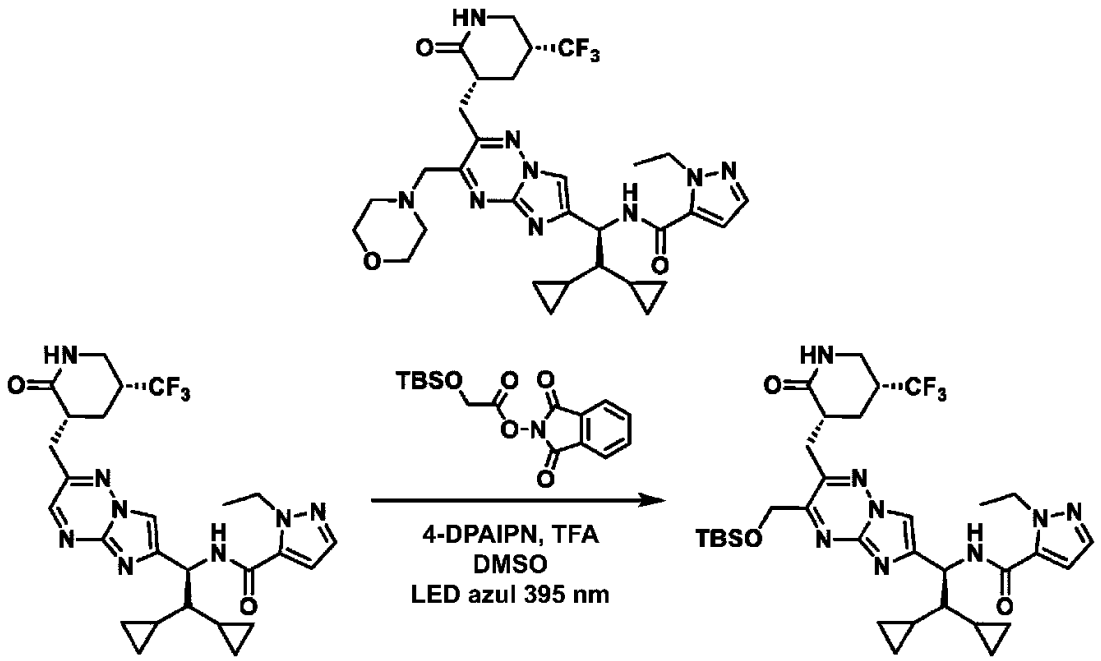




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il) (4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (50,0 mg, 81,0 µmol, 1,00 eq) y 1-metilpiperazina (16,2 mg, 162 µmol, 17,9 µL, 2,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1 proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4-metilpiperazin-1-il) metil)-2-

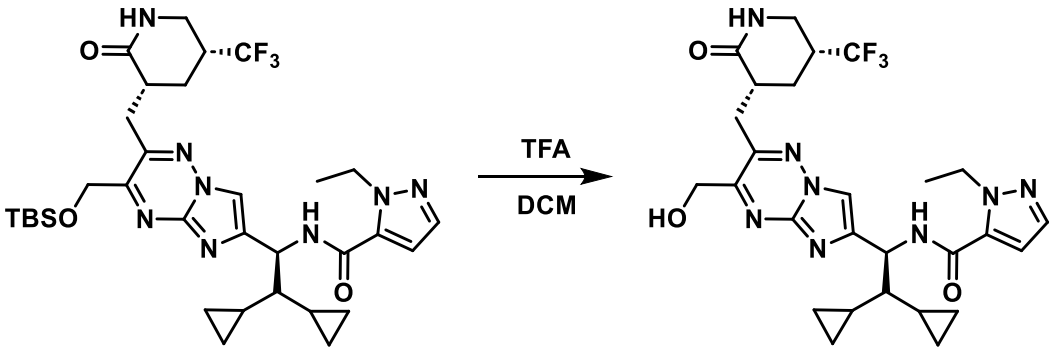
(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (44,29 mg, 62,7 µmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 308. Preparación de N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(3-(morfolinometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 406)



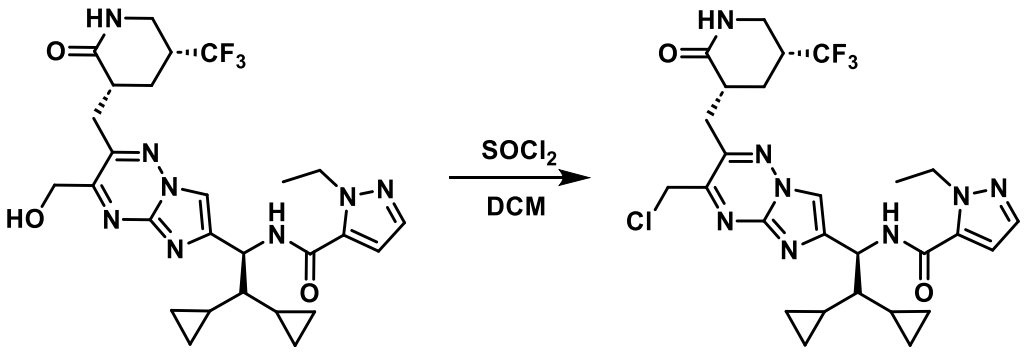
N-((S)-1-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-2,2-dicicloetil)-1-etIL-1H-pirazol-5-carboxamida se sintentizó siguiendo el **Procedimiento general 7** con N-(S)-2,2-

diciclopropil-1-(2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida 0,580 g, 1,07 mmol, 1,00 eq) y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (2,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (condición FA, columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 69 % - 89 % de B durante 10 minutos) para proporcionar N-((S)-1-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-2,2-dicicloetil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,500 g, 725 µmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 689,3 *m/z*.



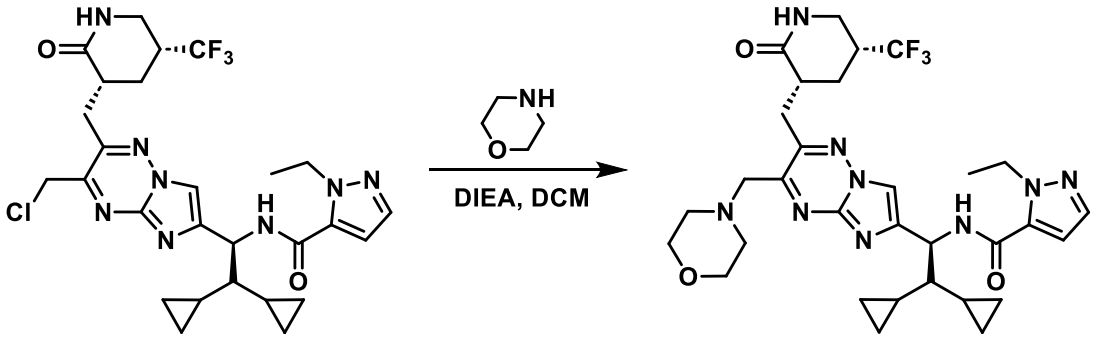
A una solución de N-((S)-1-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3 -il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-2,2-diciclopropiletil)-1-etil-1H-

pirazol-5-carboxamida (120 mg, 174 µmol, 1,00 *eq*) en DCM (1,00 ml) se le añadió TFA (397 mg, 3,48 mmol, 258 µl, 20,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10,0 ml) y $NaHCO_3$ sat. ac. para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con DCM (20,0 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que después se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc/MeOH = 20:1) para proporcionar N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(3-(hidroximetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 69,6 µmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 575,2 *m/z*.



A una solución de N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(3-(hidroximetil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

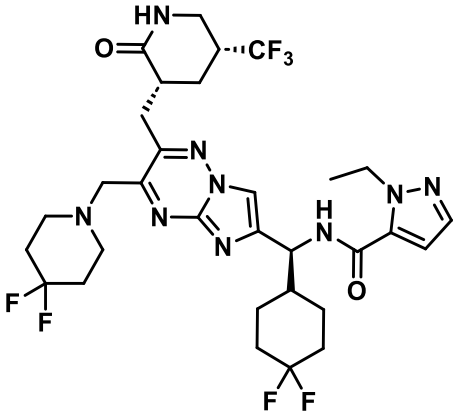
b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 69,6 µmol, 1,00 *eq*) en DCM (1,00 ml) se le añadió $SOCl_2$ (16,5 mg, 139 µmol, 10,1 µL, 2,00 eq) a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se concentró a presión reducida para dar un residuo. Producto crudo, N-((S)-1-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-2,2-diciclopropiletil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (0,410 mg, 69,1 µmol, 93 % de rendimiento), se obtuvo como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 593,2 *m/z*.

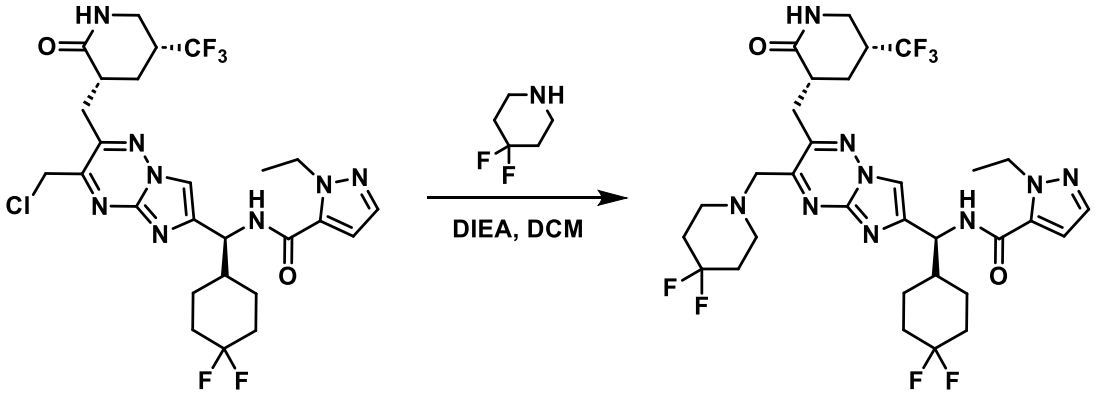


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-1-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-2,2-diciclopropiletil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (40,0 mg, 67,4 µmol, 1,00 eq) y morfolina (8,81 mg, 101 µmol, 8,90 µL, 1,50 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, DCM/MeOH = 10:1)

proporcionó N-((S)-2,2-diciclopropil-1-(3-(morfolinometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (21,2 mg, 32,9 µmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco.

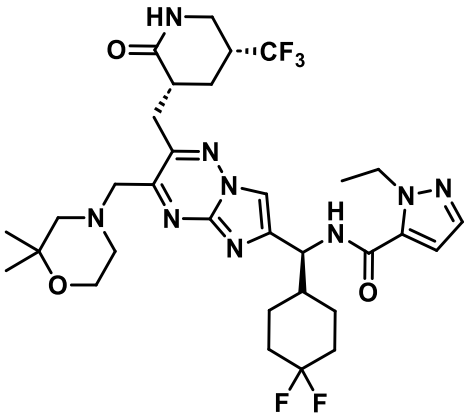
Ejemplo 309. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 345)

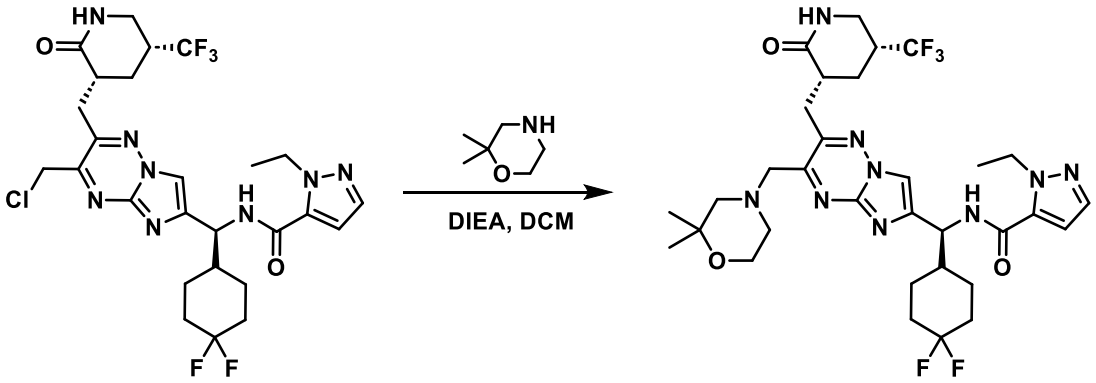




La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento General 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H- pirazol-5-carboxamida (35,0 mg, 56,7 µmol, 1,00 eq) y 4,4-difluoropiperidina (6,87 mg, 56,7 µmol, 1,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2 Pet. Éter/EtOAc = 1:1) proporcionó N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((4,4-difluoropiperidin-1-il) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (25,0 mg, 34,2 µmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 310. Preparación de N-((S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((2,2-dimetilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 351)

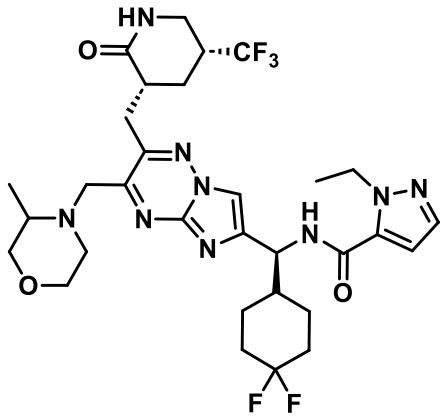


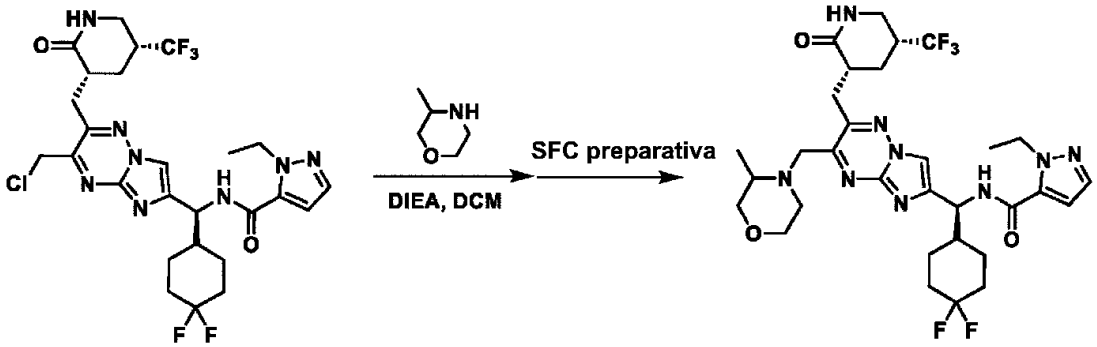


La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento General 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (35,0 mg, 56,7 µmol, 1,00 eq) y 2,2-dimetilmorfolina (13,1 mg, 113 µmol, 2,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-(S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-(2,2-dimetilmorfolino)metil)-2-(((3R, 5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-

1H-pirazol-5-carboxamida (24,94 mg, 34,4 µmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 311. Preparación de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3-metilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 231 y 232)





La sustitución nucleofílica se llevó a cabo siguiendo el **Procedimiento general 15** usando N-((S)-(3-(clorometil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazin-6-il)(4,4-difluorociclohexil)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (35,0 mg, 56,7 µmol, 1,00 eq) y 3-metilmorfolina (11,5 mg, 113 µmol, 2,00 eq). Purificación por TLC preparatoria (SiO_2, EtOAc) proporcionó N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-((3-metilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (23,63 mg, 33,3 µmol, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

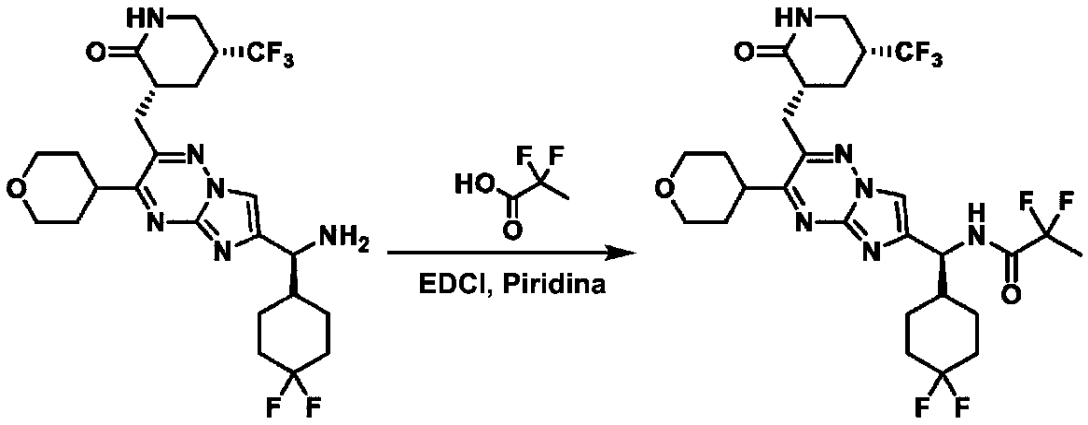
El residuo se purificó por SFC preparatoria (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - EtOH]; B %: 60 %, modo de elución isocrática), y la solución resultante se ajustó a pH = 4 con HCl 1 M, después se concentró al vacío para proporcionar los Picos 1 y 2. El Pico 1 se purificó adicionalmente con HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 20 % - 40 % de B durante 10 minutos), el Pico 2 se purificó adicionalmente con HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 20 % - 40 % de B durante 10 minutos).

El único estereoisómero de primera elución de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-((3-metilmorfolino)metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-

1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 231 6,37 mg, 8,72 µmol, 30 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino.

El único estereoisómero de segunda elución de N-((1S)-(4,4-difluorociclohexil) (3-((3-metilmorfolino) metil)-2-(((3R,5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto 232 4,98 mg, 7,24 µmol, 25 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Ejemplo 312. Preparación de *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-2,2-difluoropropanamida (Compuesto 438)



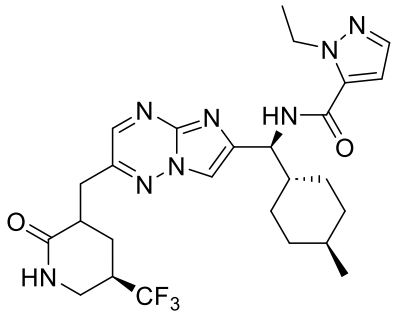
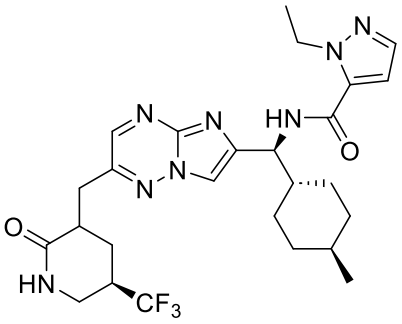
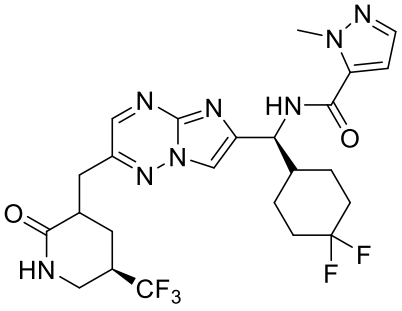
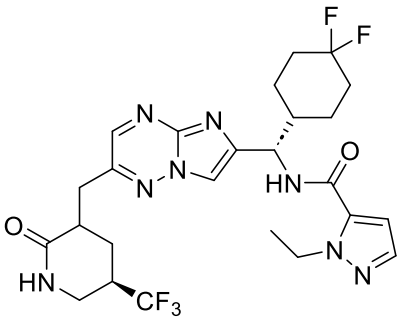
N-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-2,2-difluoropropanamida se sintetizó siguiendo el Procedimiento

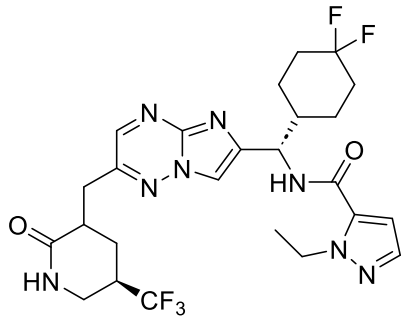
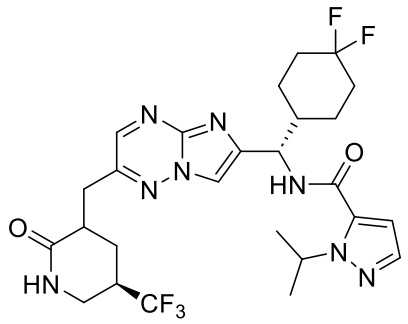
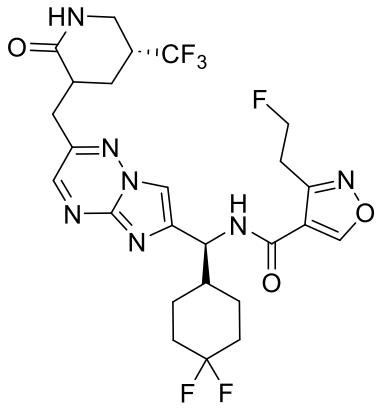
general 6 con (*3R*,*5R*)-3-((6-((*S*)-amino(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piperidin-2-ona (100 mg, 188 µmol, 1,00 eq), ácido 2,2-difluoropropanoico (103 mg, 942 µmol, 5,00 eq) y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 42 % - 62 % de B durante 10 minutos) para proporcionar *N*-((*S*)-(4,4-difluorociclohexil)(2-(((*3R*,*5R*)-2-oxo-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-3-(tetrahidro-*2H* -piran-4-il) imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)metil)-2,2-difluoropropanamida (42,11 mg, 66,6 µmol, 35,3 % de rendimiento, 98,5 % de pureza) como un sólido blanco.

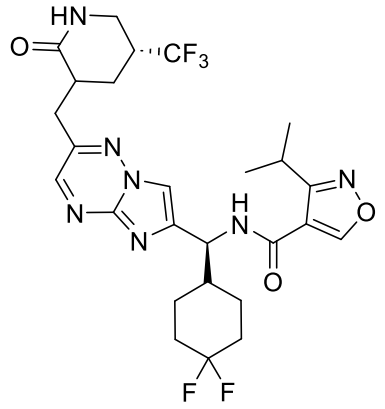
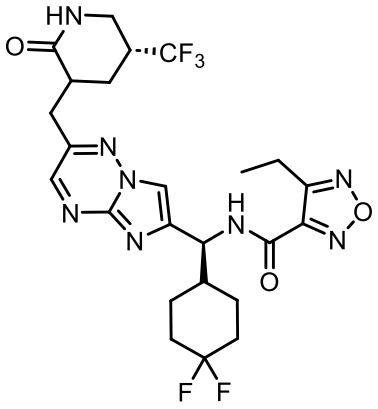
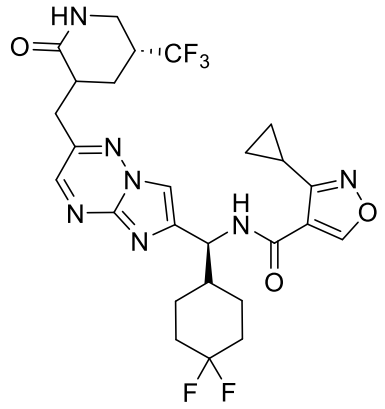
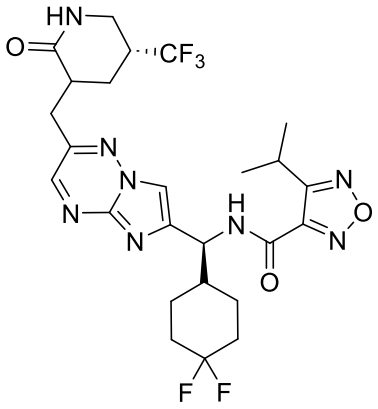
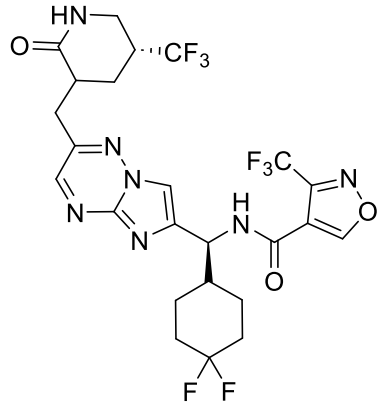
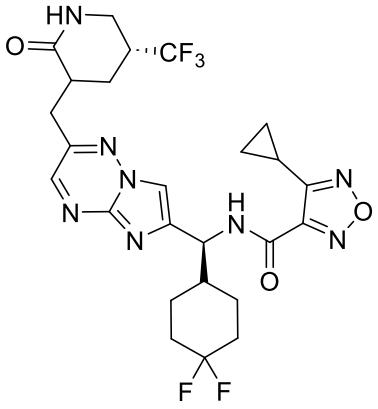
Ejemplo 313: Síntesis de los Compuestos 1-439

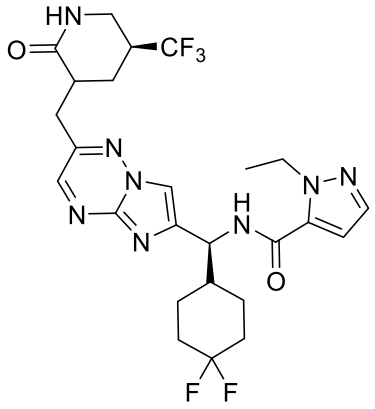
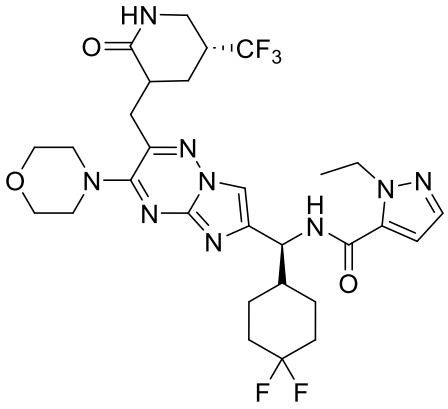
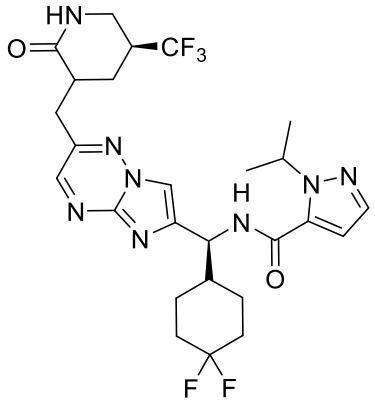
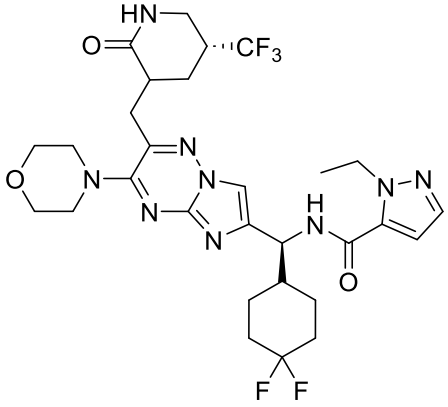
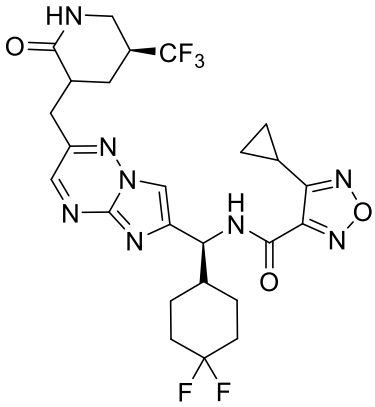
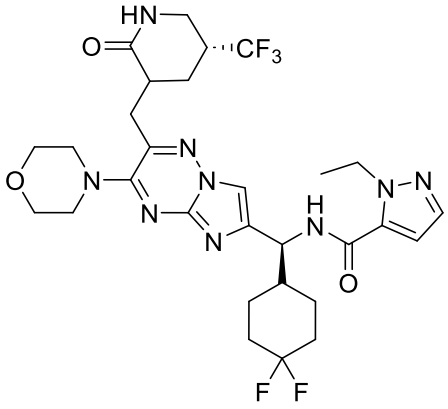
Los compuestos expuestos en la Tabla 1 se prepararon usando los procedimientos sintéticos de los Ejemplos 1 a 312, o procedimientos análogos de estos. Los compuestos o sales en la Tabla 1 representan isómeros aislados individuales cuya estereoquímica absoluta puede ser desconocida. La Tabla 1 proporciona valores de LCMS informados, m/z como [M+H]+, para los compuestos 1-439.

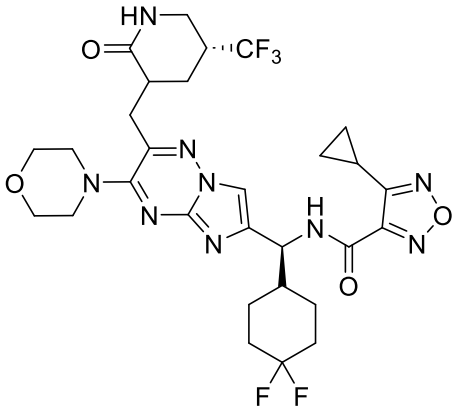
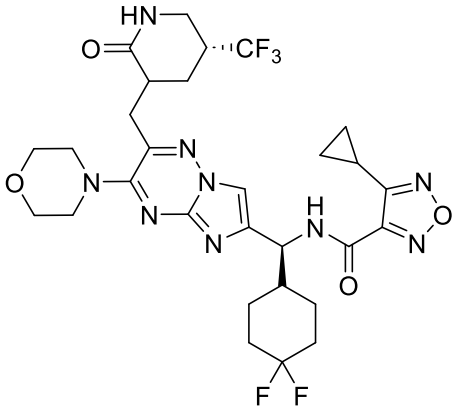
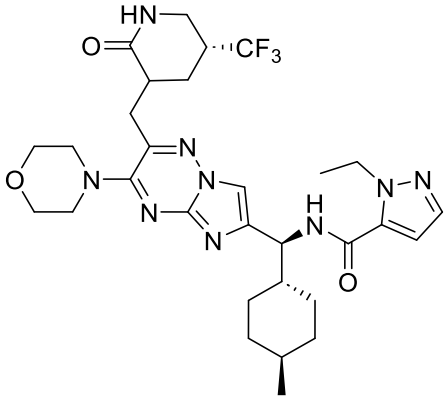
Tabla 1. Estructura y datos espectroscópicos para los Compuestos 1-439

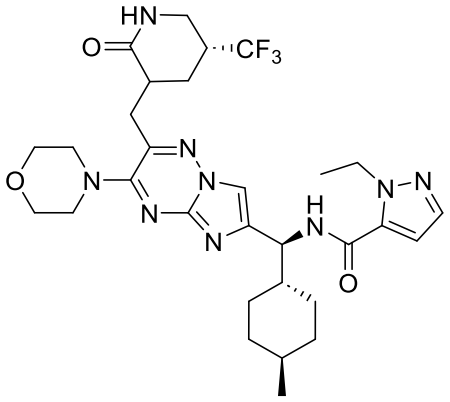
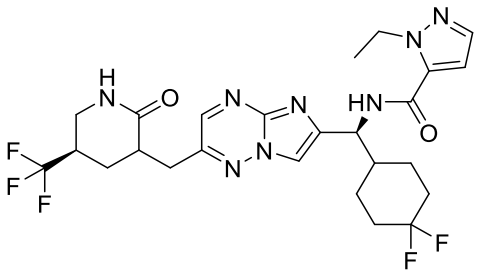
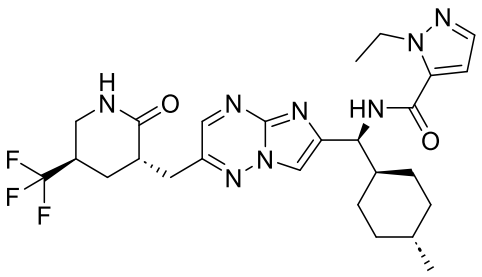
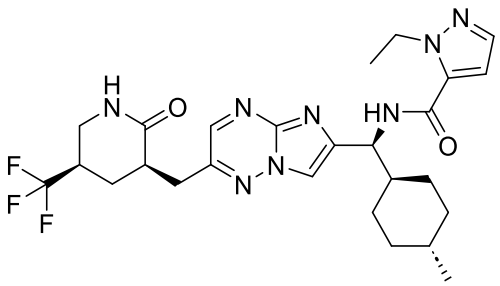
Estructura	
	**1** m/z= 547,3
	**2** m/z= 547,3
	**3** m/z= 555,1
	**4** m/z = 569,2

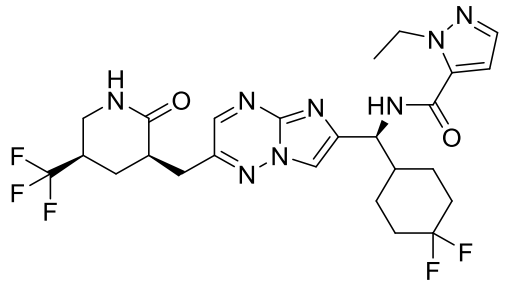
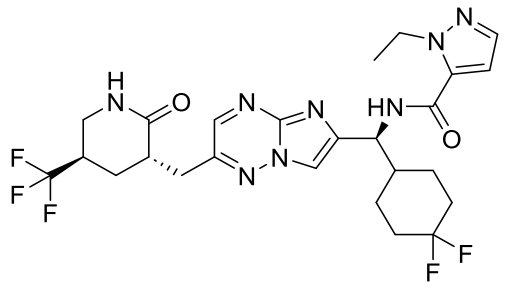
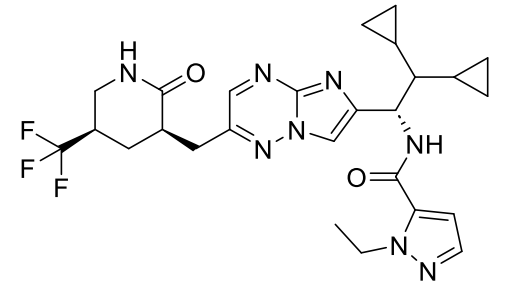
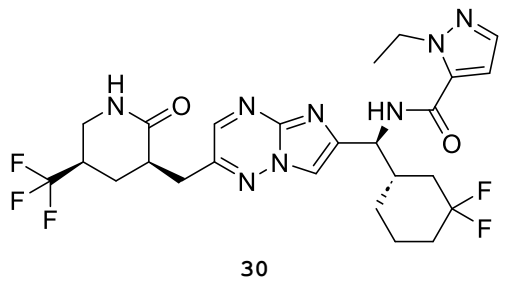
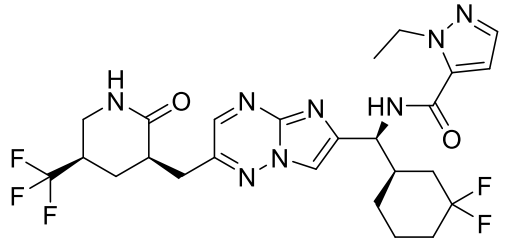
Estructura	
	**5** m/z = 569,2
	**6** m/z= 583,3
	**7** m/z= 588,3

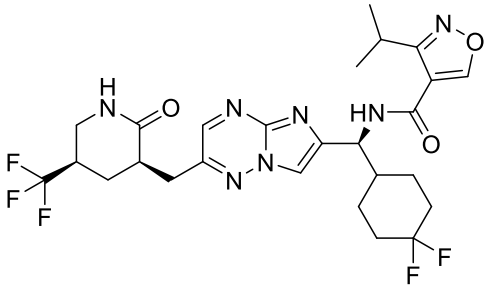
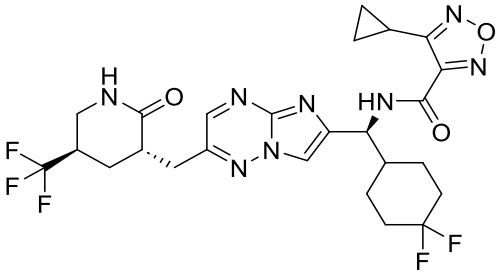
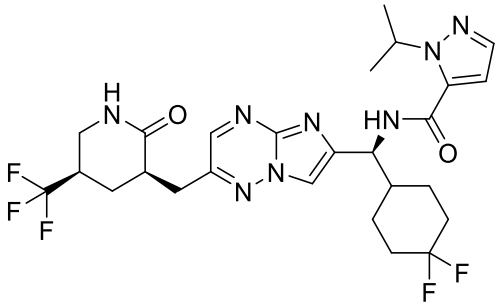
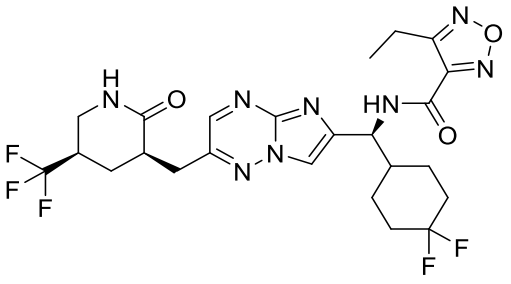
Estructura	Estructura
 **8** m/z = 584,3	 **11** m/z= 571,3
 **9** m/z= 582,3	 **12** m/z= 585,2
 **10** m/z= 610,1	 **13** m/z= 583,2

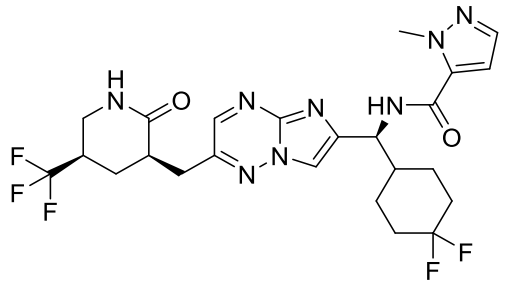
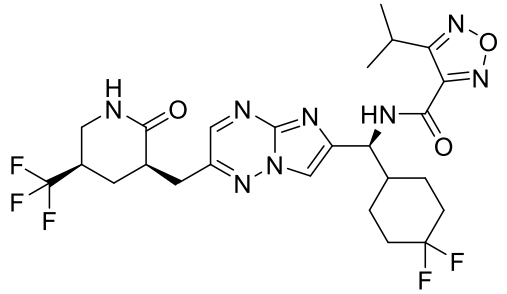
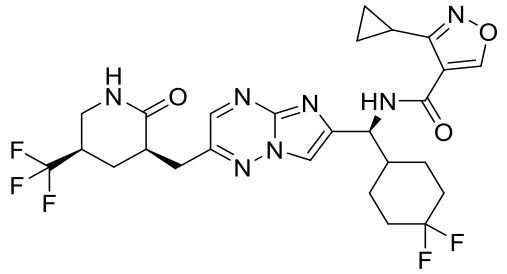
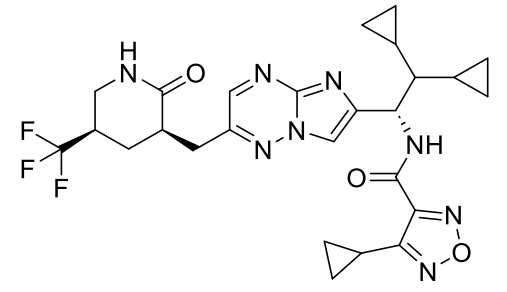
Estructura	Estructura
 **14** m/z= 569,4	 **17** m/z= 654,4
 **15** m/z= 583,4	 **18** m/z= 654,4
 **16** m/z= 583,4	 **19** m/z= 654,4

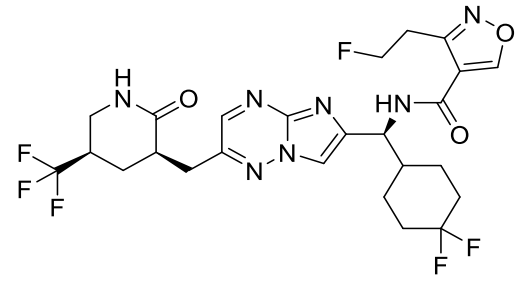
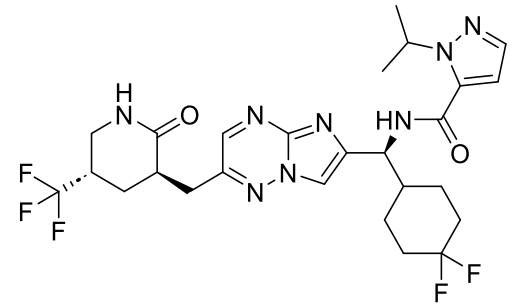
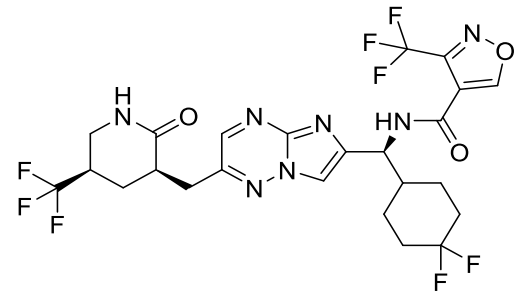
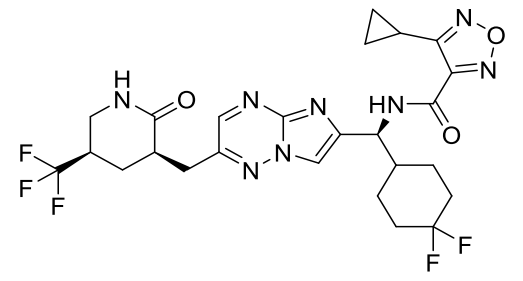
Estructura	
	**20** m/z= 668,4
	**21** m/z= 668,4
	**22** m/z= 632,4

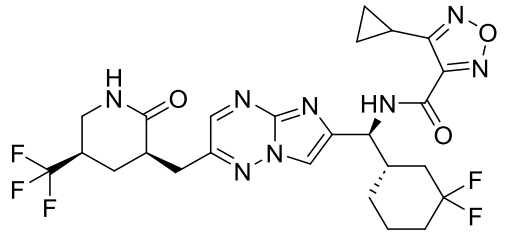
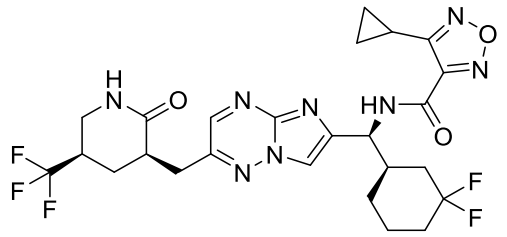
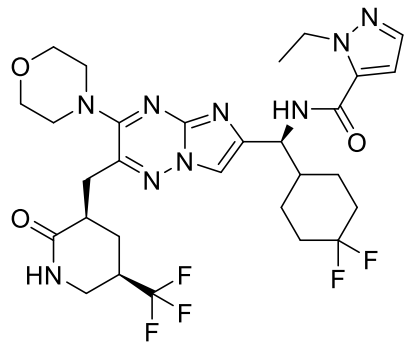
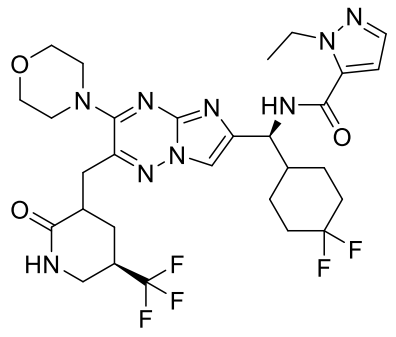
Estructura	
	**23** m/z= 632,4
	**24** m/z= 569,5
	**25** m/z= 547,3
	**26** m/z= 547,3

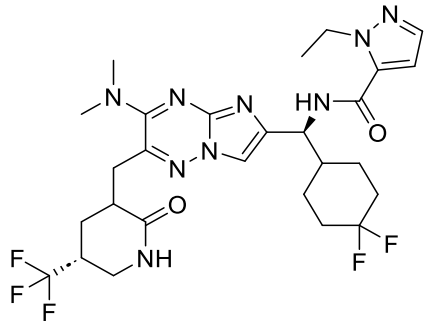
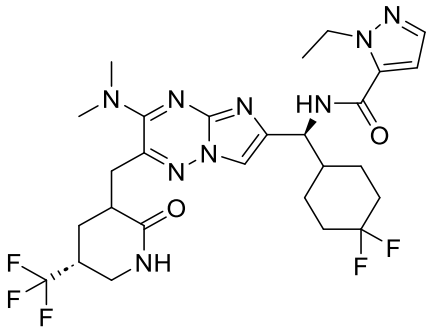
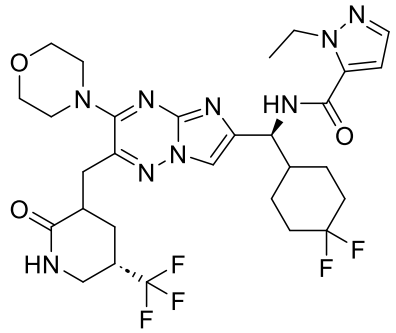
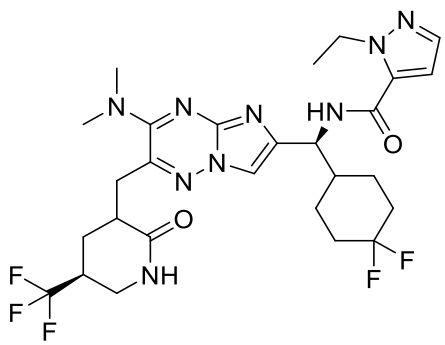
Estructura
 **27** m/z= 569,3
 **28** m/z= 569,3
 **29** m/z= 545,3
 **30** m/z= 569,3
 **31** m/z= 569,3

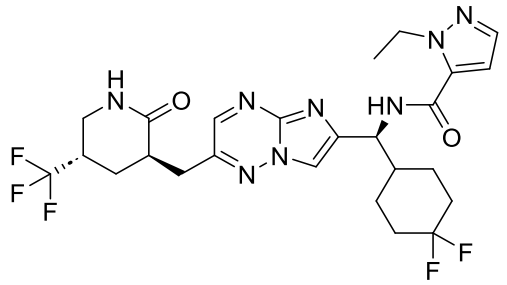
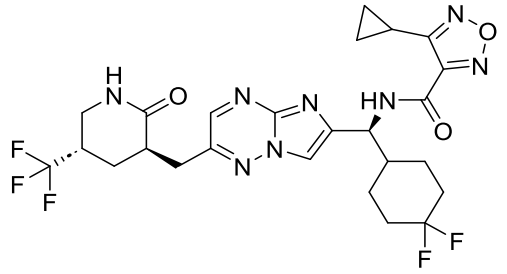
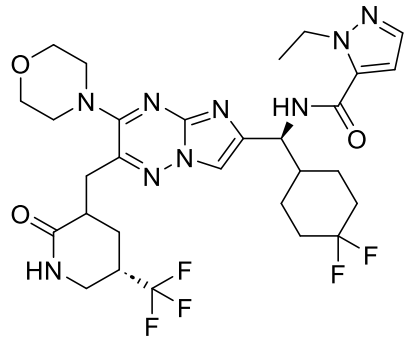
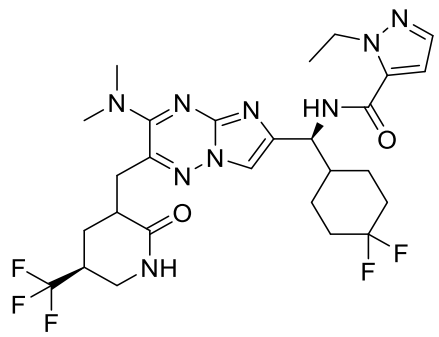
Estructura
 **32** m/z= 584,3
 **33** m/z= 583,2
 **34** m/z= 583,3
 **35** m/z= 571,3

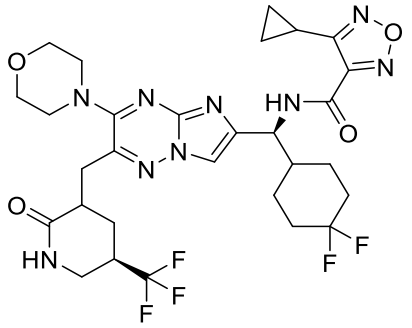
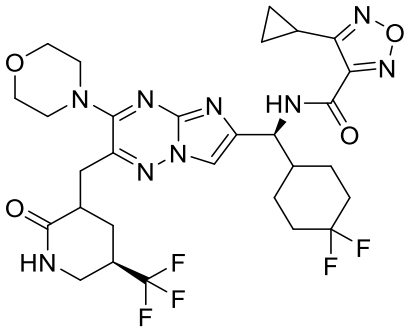
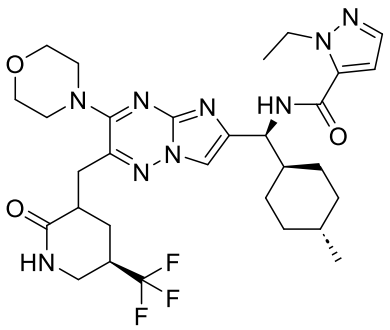
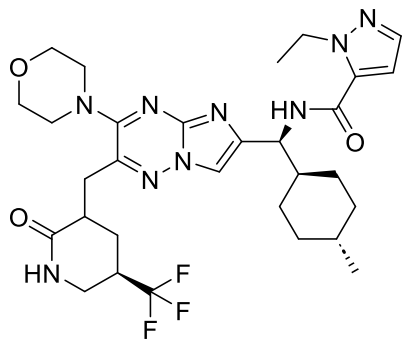
Estructura
 **36** m/z= 555,2
 **37** m/z= 585,2
 **38** m/z= 582,3
 **39** m/z= 559,2

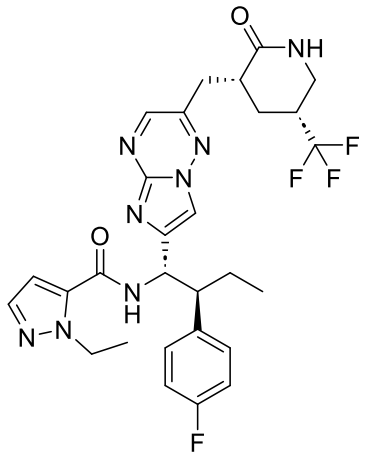
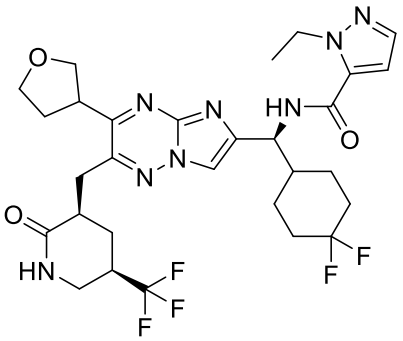
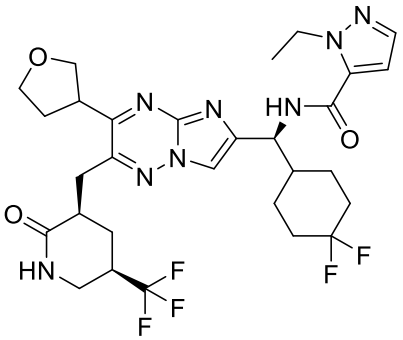
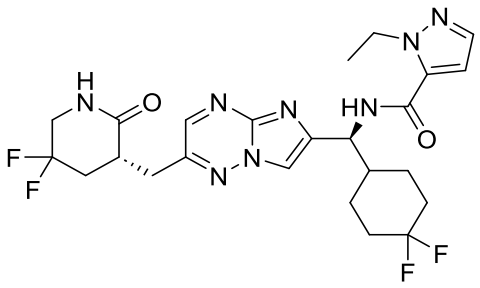
Estructura
 **40** m/z= 588,3
 **41** m/z= 583,4
 **42** m/z= 610,1
 **43** m/z= 583,4

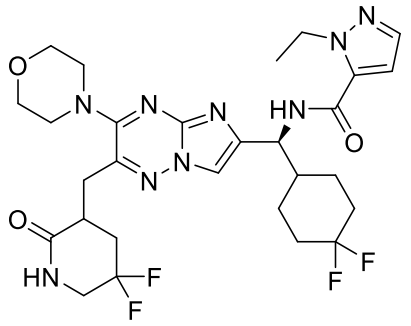
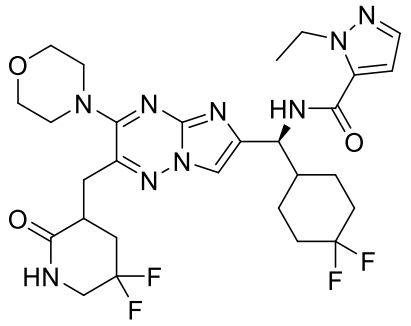
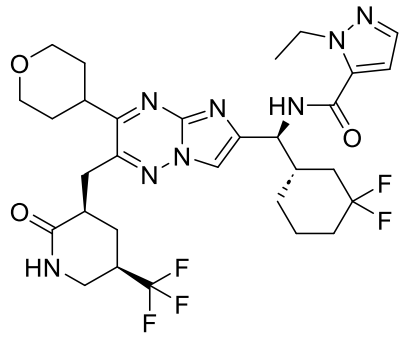
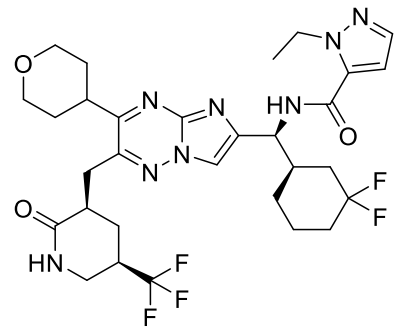
Estructura
 **44** m/z= 583,3
 **45** m/z= 583,4
 **46** m/z= 654,4
 **47** m/z= 654,4

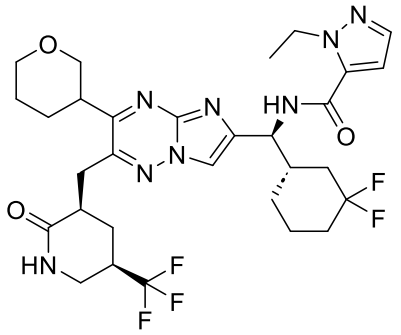
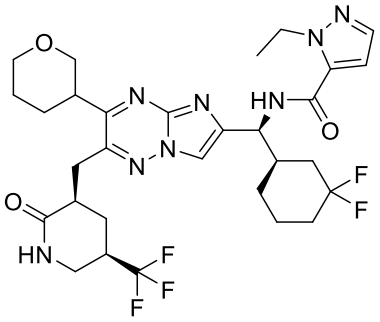
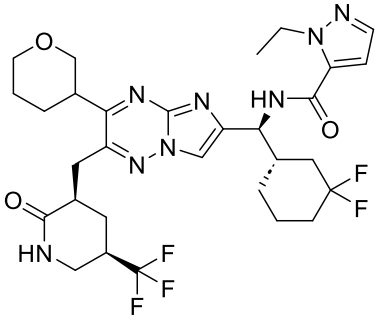
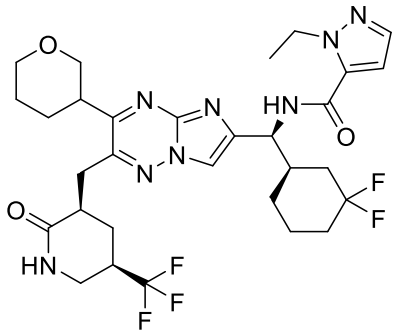
Estructura
 **48** m/z= 612,3
 **49** m/z= 612,3
 **50** m/z= 654,4
 **51** m/z= 612,3

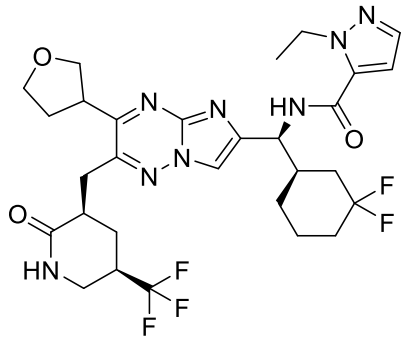
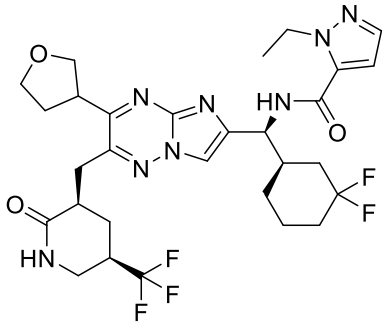
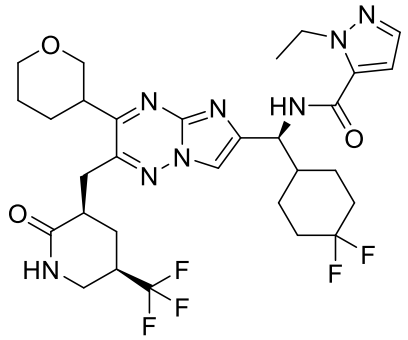
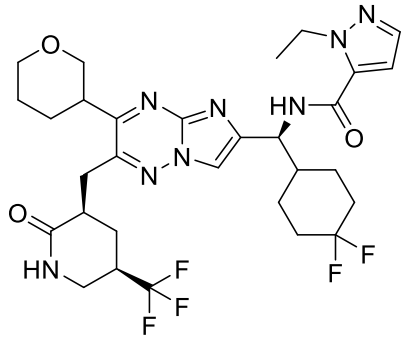
Estructura	
	**52** m/z= 569,4
	**53** m/z= 583,4
	**54** m/z= 654,4
	**55** m/z= 612,2

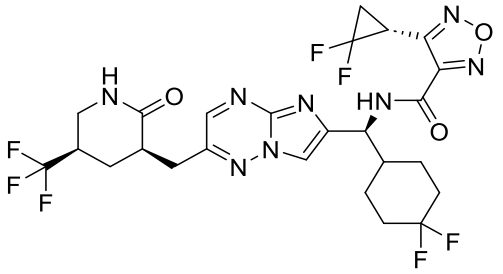
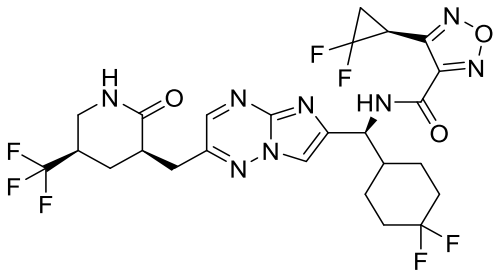
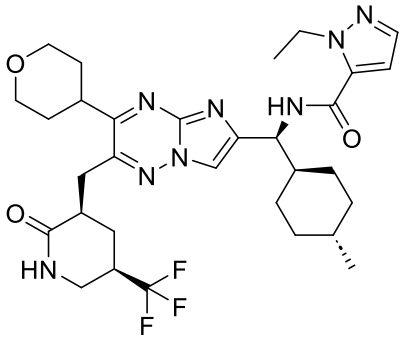
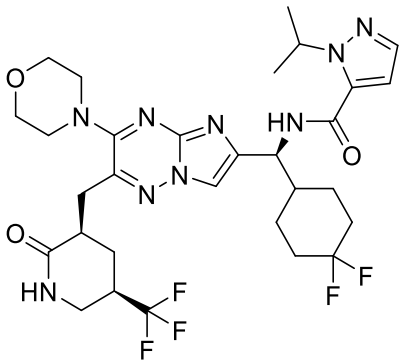
Estructura	
	**56** m/z= 668,4
	**57** m/z= 668,4
	**58** m/z= 632,4
	**59** m/z= 632,4

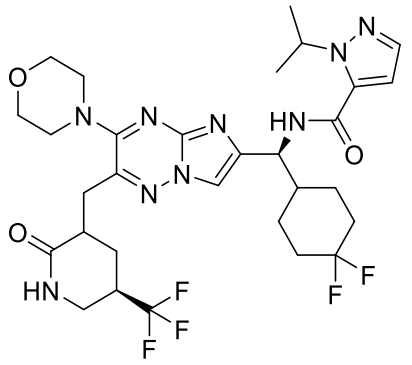
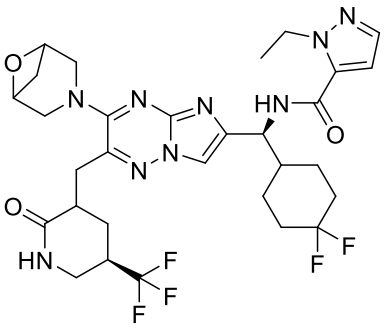
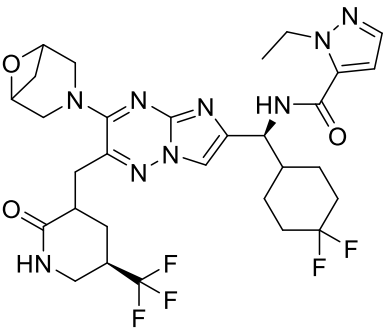
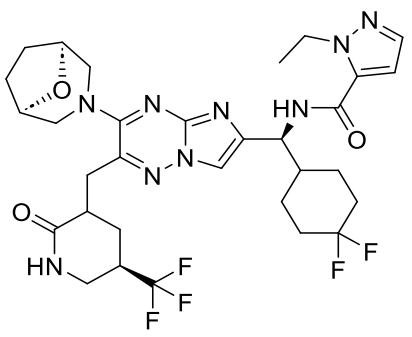
Estructura
 **60** m/z= 587,3
 **61** m/z= 639,4
 **62** m/z= 639,4
 **63** m/z= 537,3

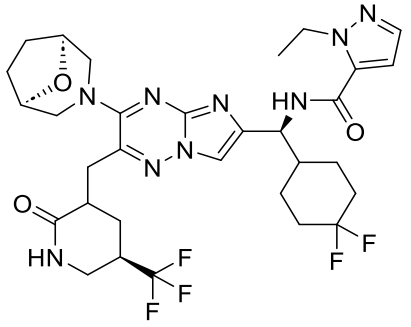
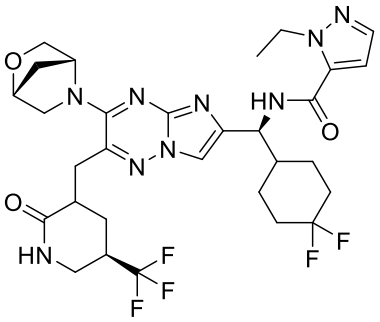
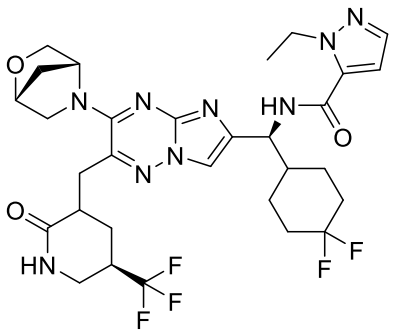
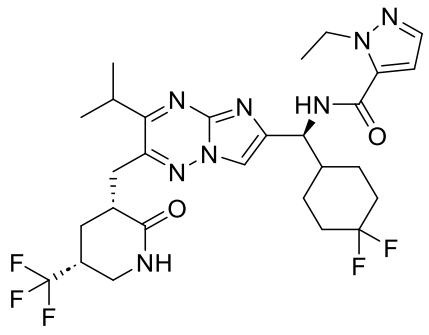
Estructura
 **64** m/z= 622,4
 **65** m/z= 622,3
 **66** m/z= 653,5
 **67** m/z= 653,3

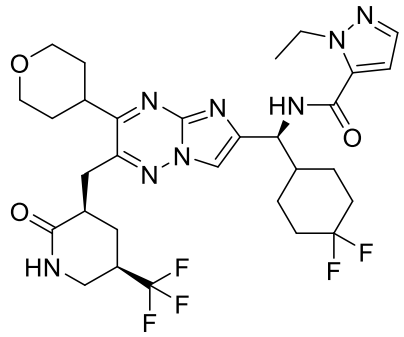
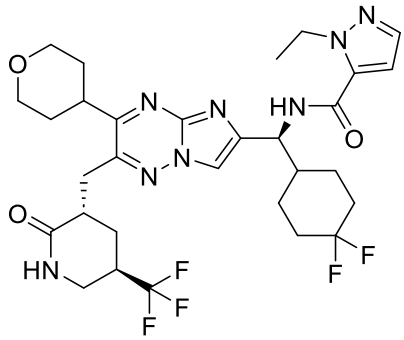
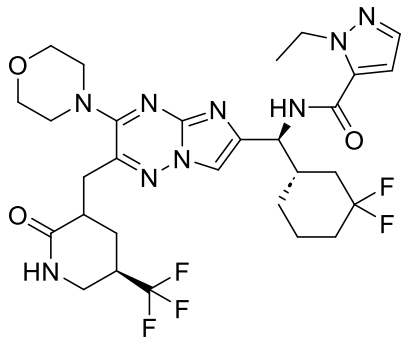
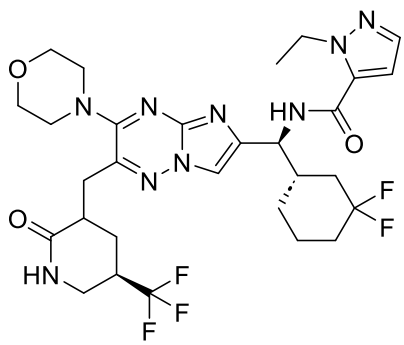
Estructura	
	**68** m/z= 653,2
	**69** m/z= 653,3
	**70** m/z= 653,2
	**71** m/z= 653,3

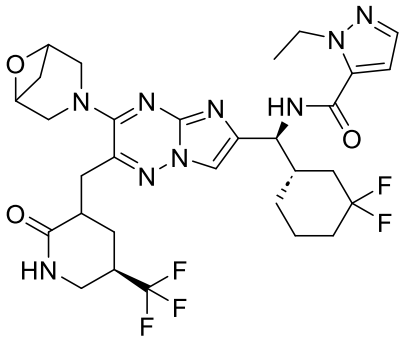
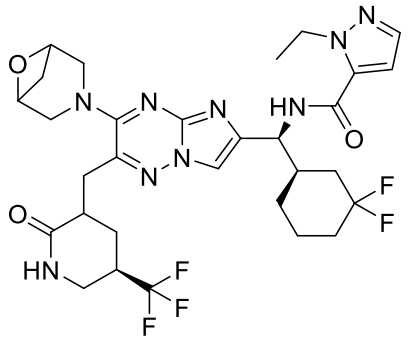
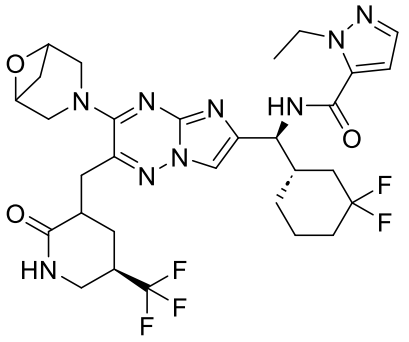
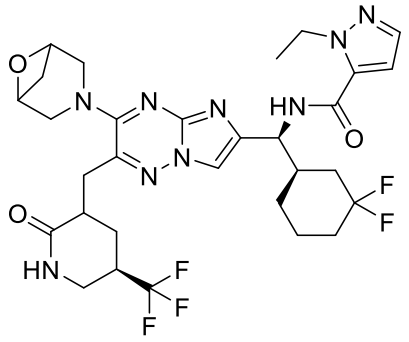
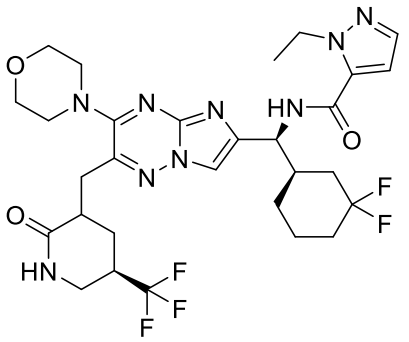
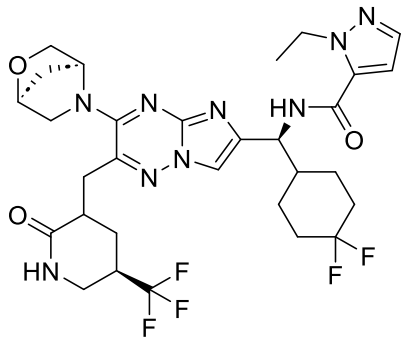
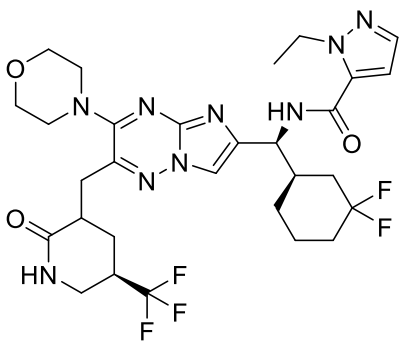
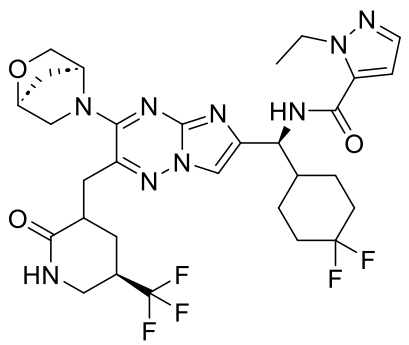
Estructura	
	**72** m/z= 639,4
	**73** m/z= 639,4
	**74** m/z= 653,4
	**75** m/z= 653,4

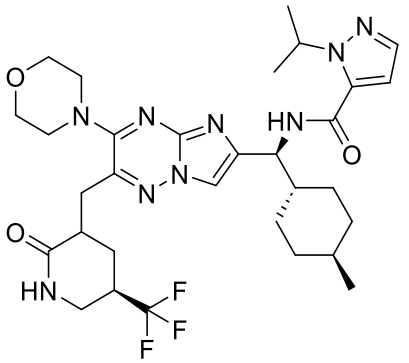
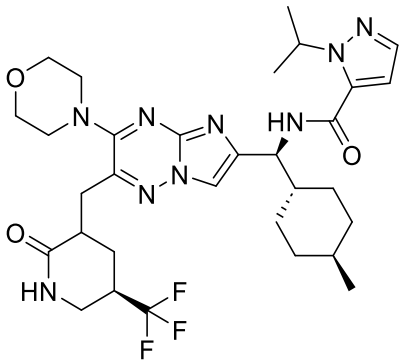
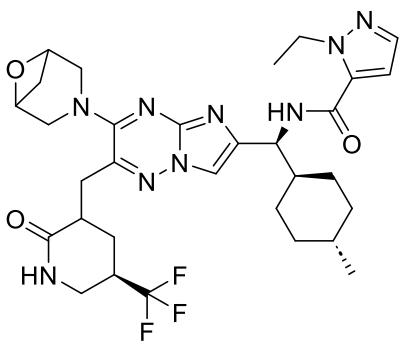
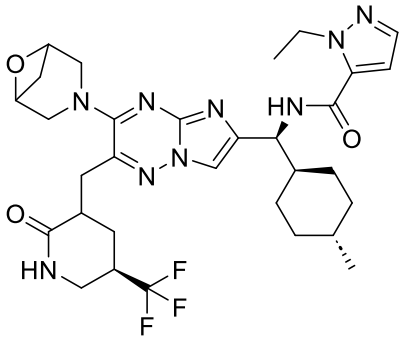
Estructura	
	**76** m/z= 619,2
	**77** m/z= 619,2
	**78** m/z= 631,5
	**79** m/z= 668,3

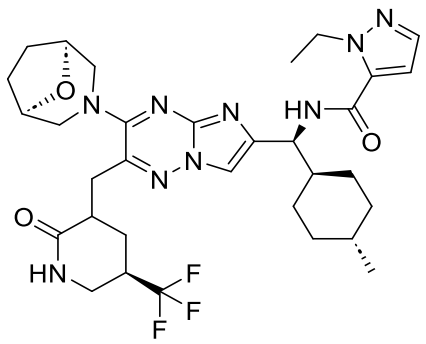
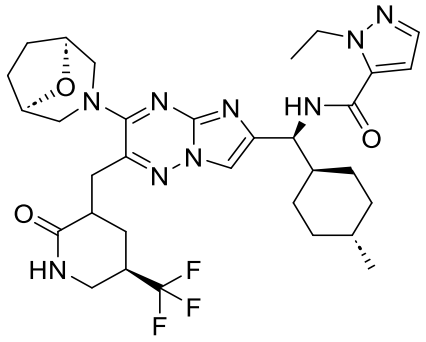
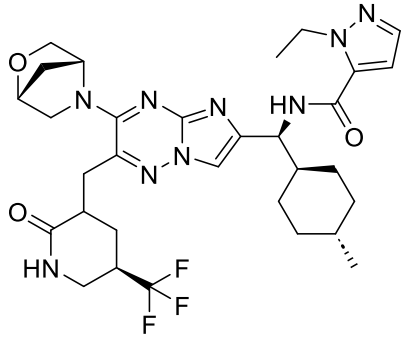
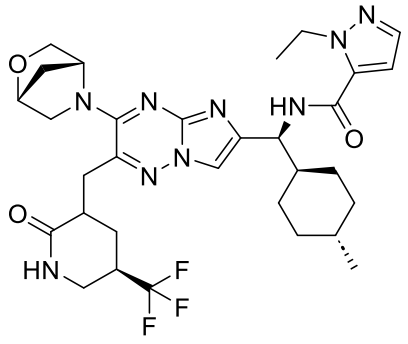
Estructura	
	**80** m/z= 668,3
	**81** m/z= 666,3
	**82** m/z= 666,3
	**83** m/z= 680,3

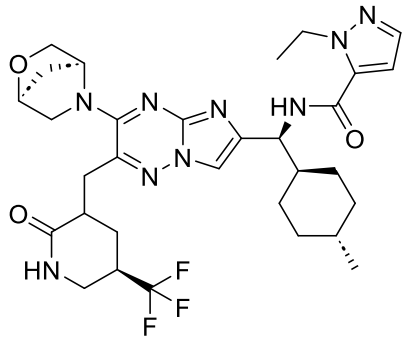
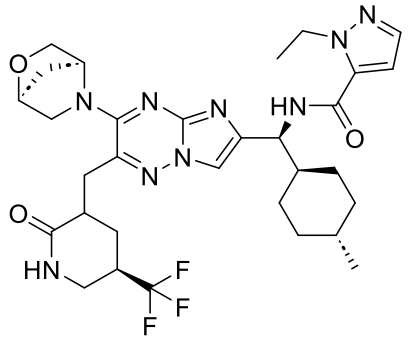
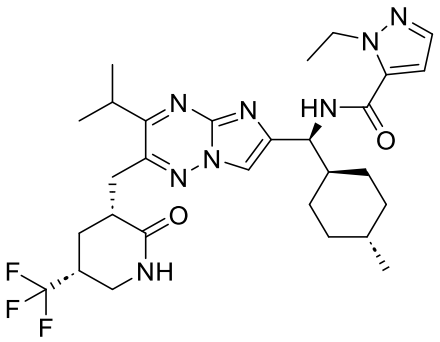
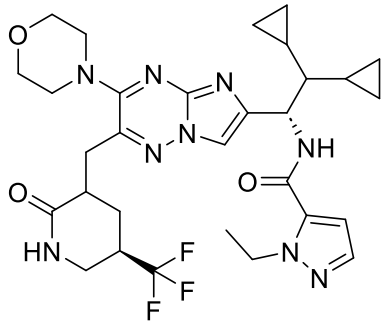
Estructura	
	**84** m/z= 680,3
	**85** m/z= 666,4
	**86** m/z= 666,4
	**87** m/z= 611,4

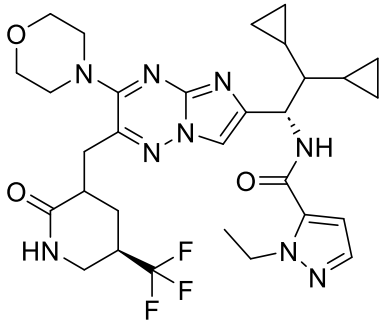
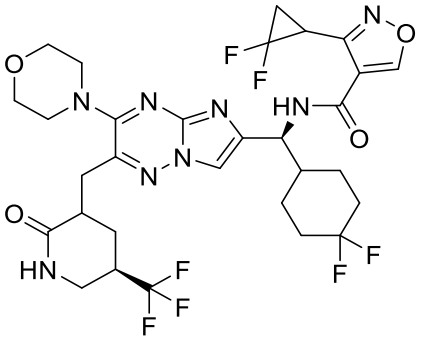
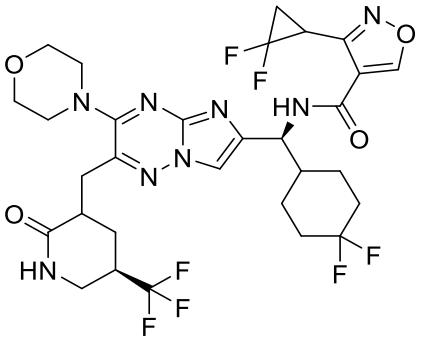
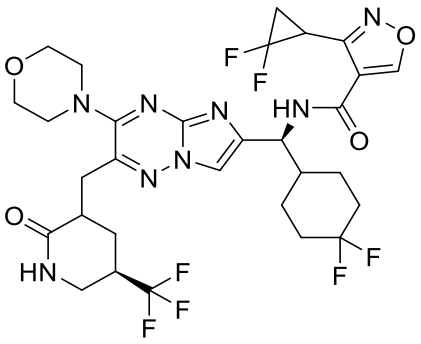
Estructura	
	**88** m/z= 653,4
	**89** m/z= 653,4
	**90** m/z= 654,3
	**91** m/z= 654,4

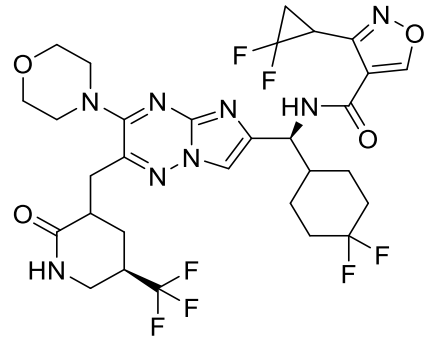
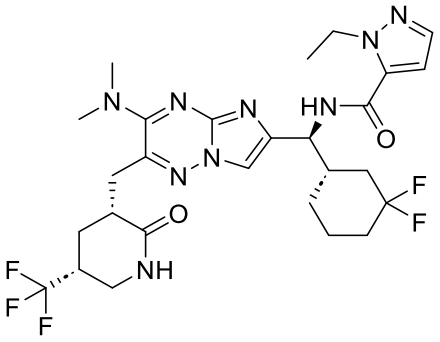
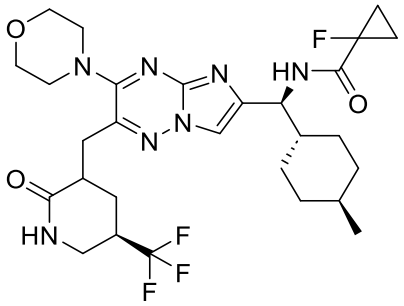
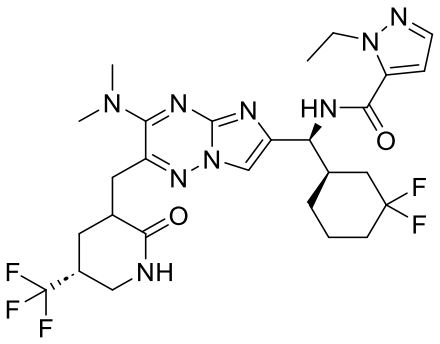
Estructura	Estructura
 **92** m/z= 666,3	 **96** m/z= 666,2
 **93** m/z= 666,3	 **97** m/z= 666,3
 **94** m/z= 654,3	 **98** m/z= 666,3
 **95** m/z= 654,3	 **99** m/z= 666,4

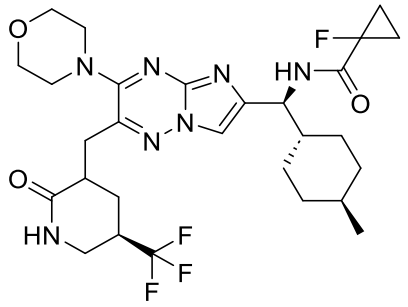
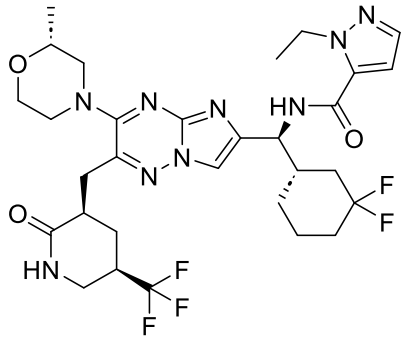
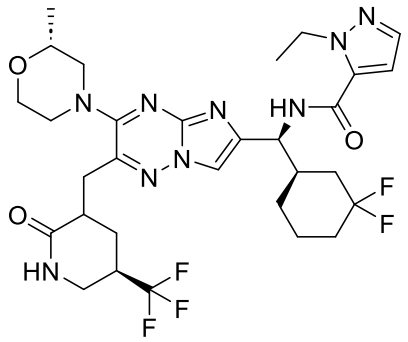
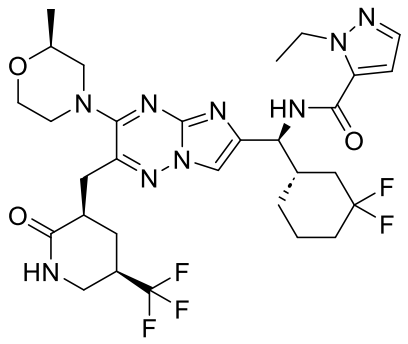
Estructura
 **100** m/z= 646,6
 **101** m/z= 646,5
 **102** m/z= 644,4
 **103** m/z= 644,4

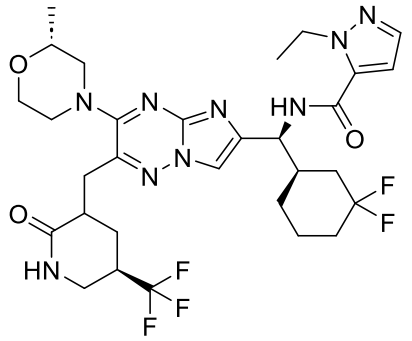
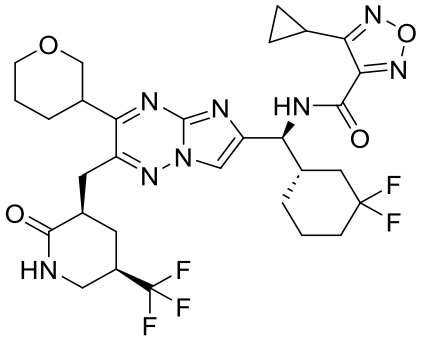
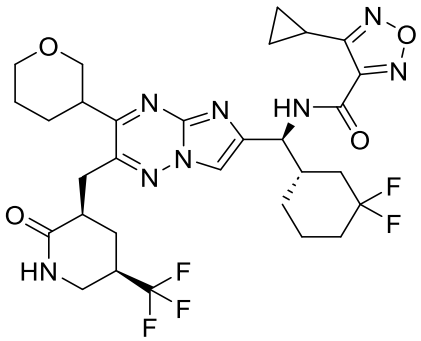
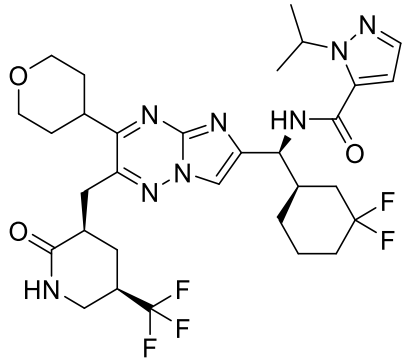
Estructura
 **104** m/z= 658,3
 **105** m/z= 658,3
 **106** m/z= 644,4
 **107** m/z= 644,4

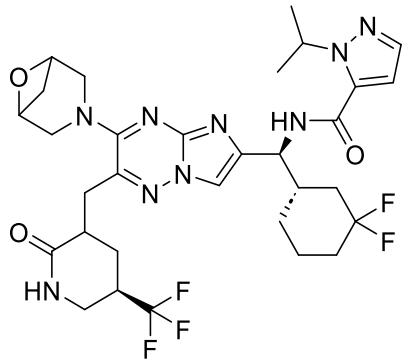
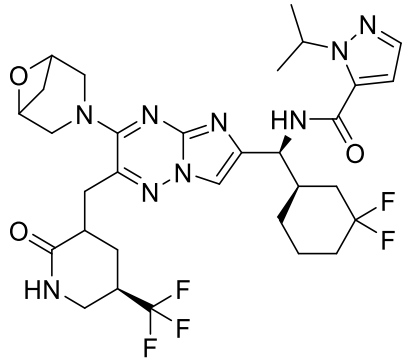
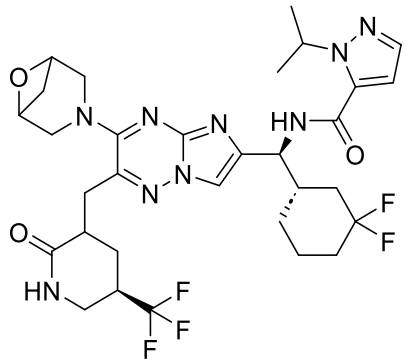
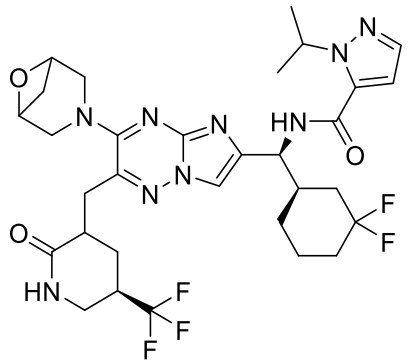
Estructura	
	**108** m/z= 644,3
	**109** m/z= 644,3
	**110** m/z= 589,5
	**111** m/z= 630,3

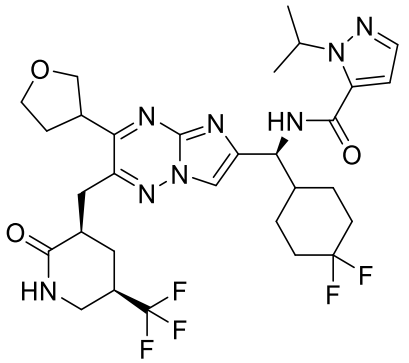
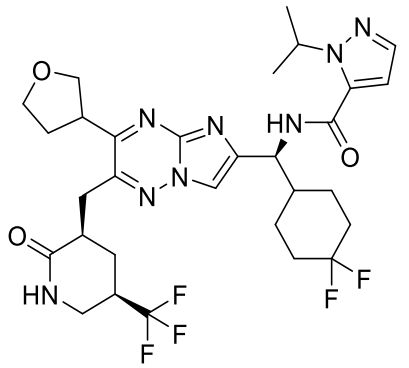
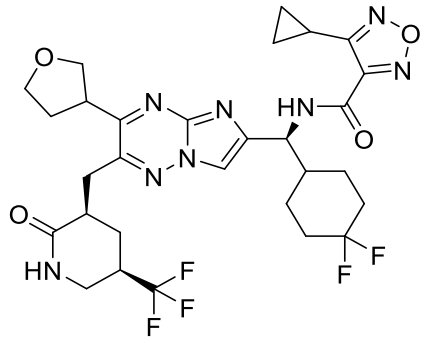
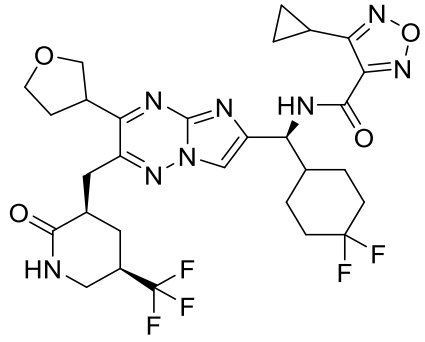
Estructura	
	**112** m/z= 630,4
	**113** m/z= 703,2
	**114** m/z= 703,3
	**115** m/z= 703,2

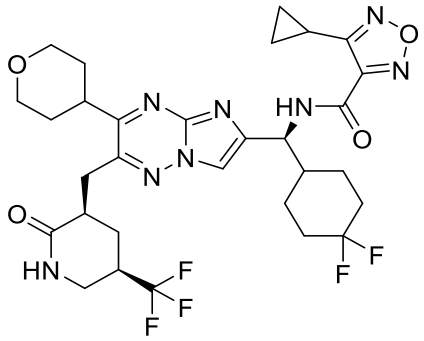
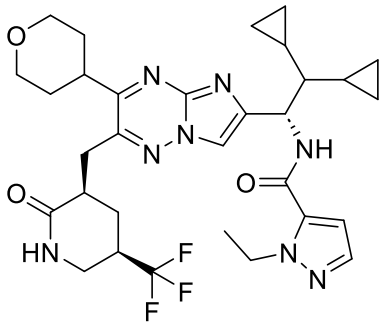
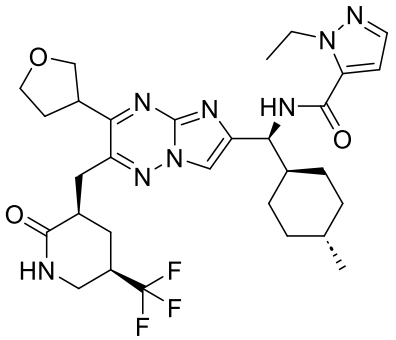
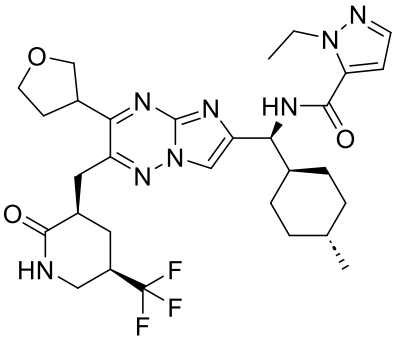
Estructura
 **116** m/z= 703,2
 **117** m/z= 612,3
 **118** m/z= 596,4
 **119** m/z= 612,4

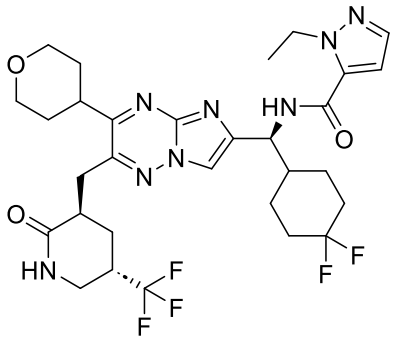
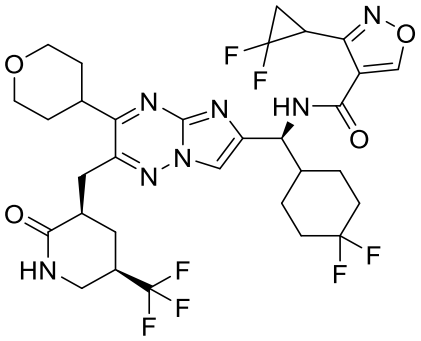
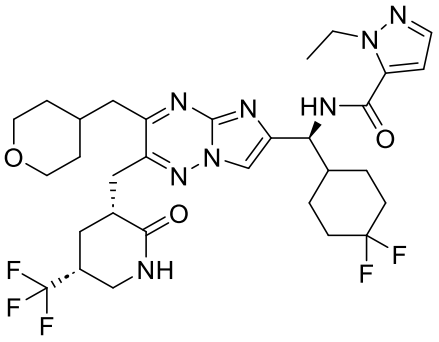
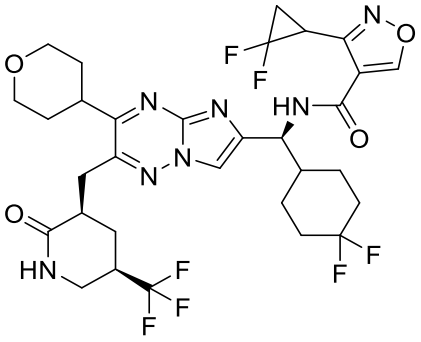
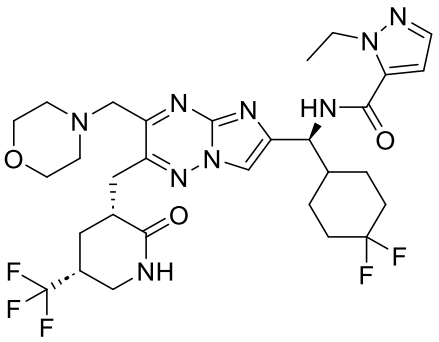
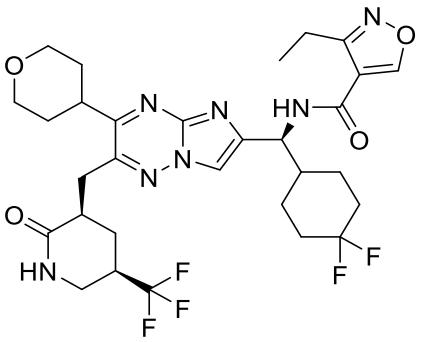
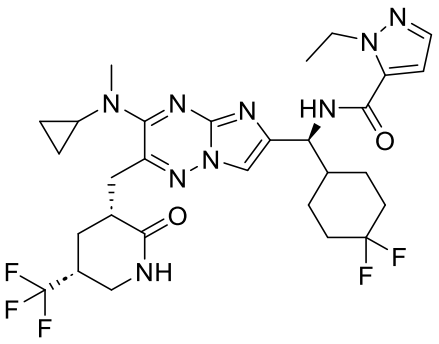
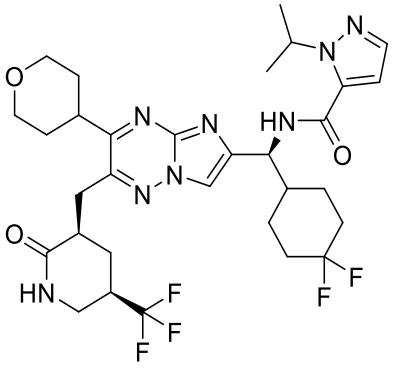
Estructura
 **120** m/z= 596,4
 **121** m/z= 668,5
 **122** m/z= 668,4
 **123** m/z= 668,5

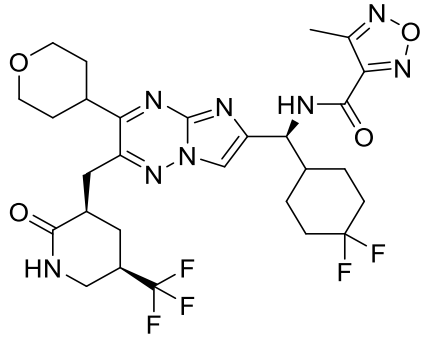
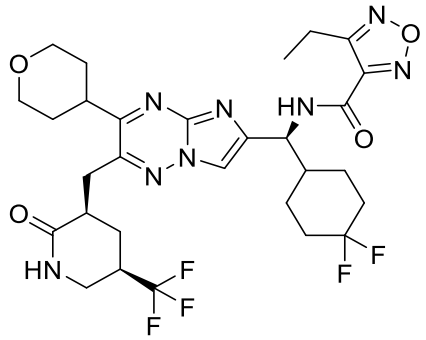
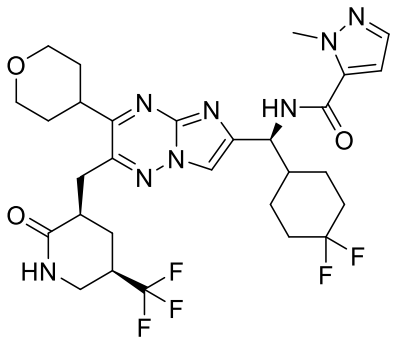
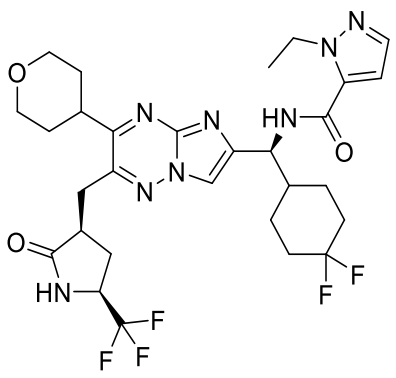
Estructura	
	**124** m/z= 668,4
	**125** m/z= 667,5
	**126** m/z= 667,5
	**127** m/z= 667,4

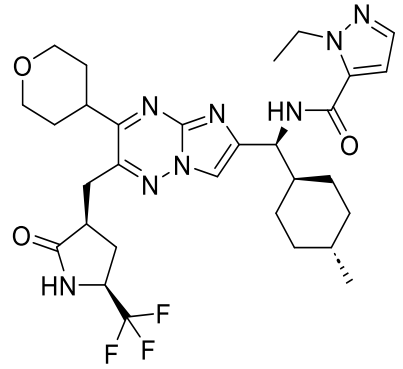
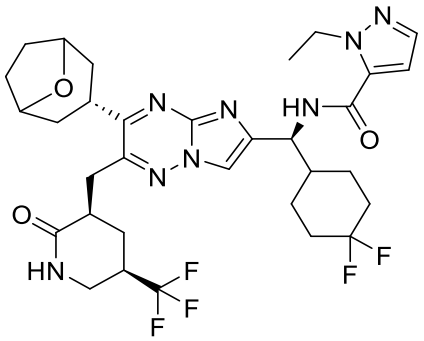
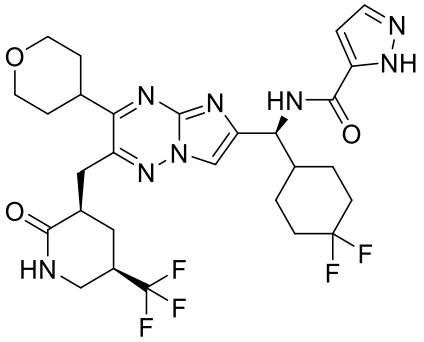
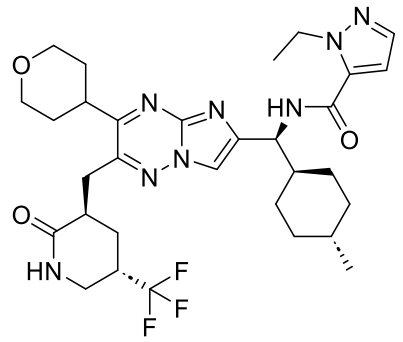
Estructura	
	**128** m/z= 680,4
	**129** m/z= 680,3
	**130** m/z= 680,4
	**131** m/z= 680,3

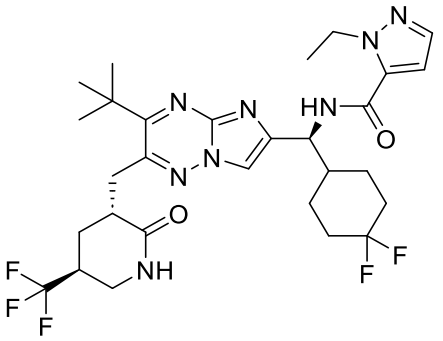
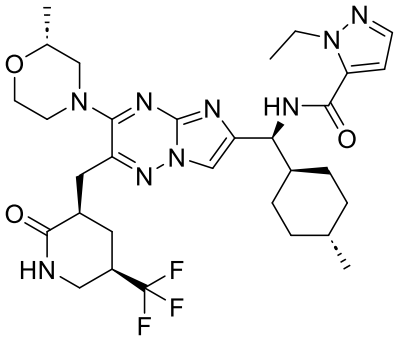
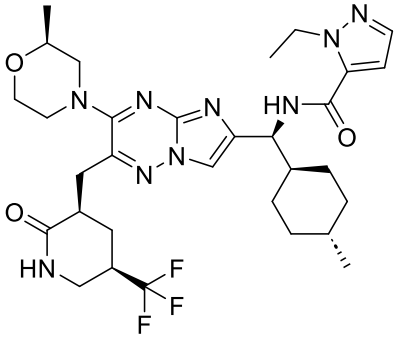
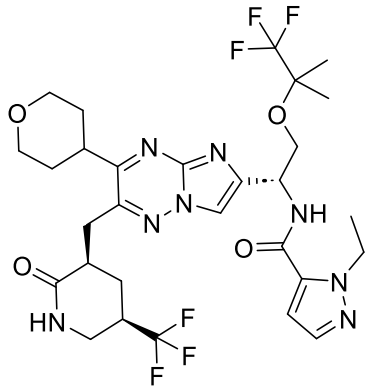
Estructura
 **132** m/z= 653,4
 **133** m/z= 653,4
 **134** m/z= 653,4
 **135** m/z= 653,4

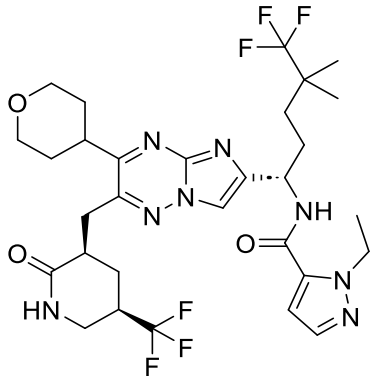
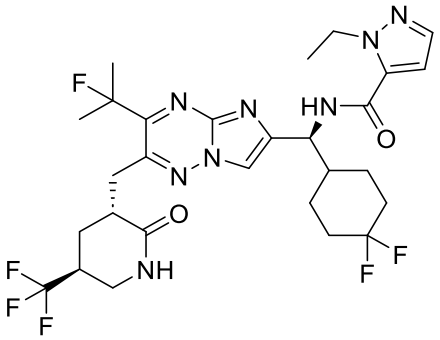
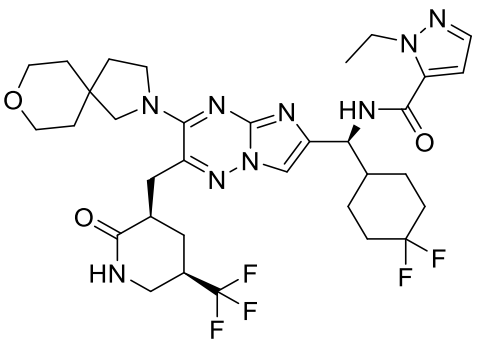
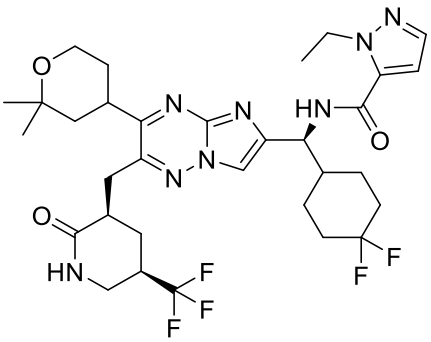
Estructura
 **136** m/z= 667,4
 **137** m/z= 629,3
 **138** m/z= 617,3
 **139** m/z= 617,3

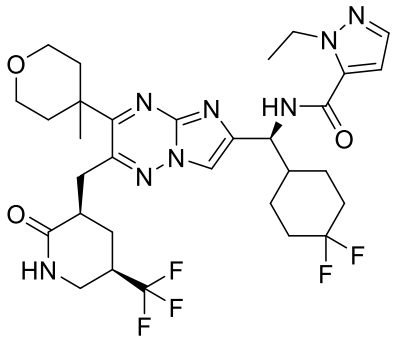
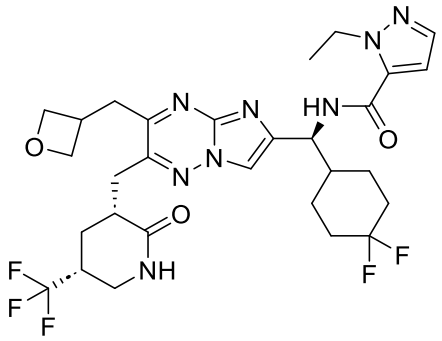
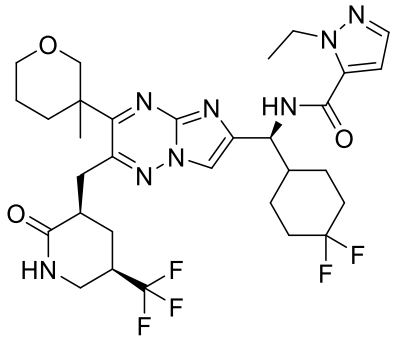
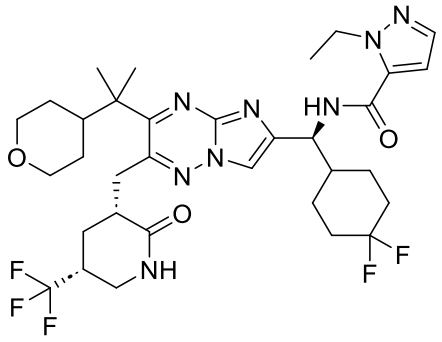
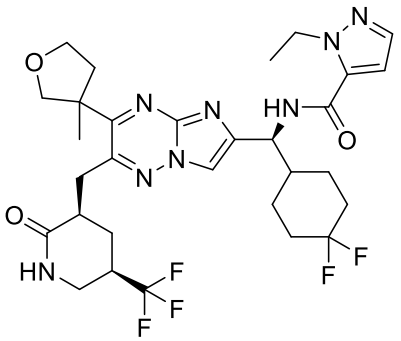
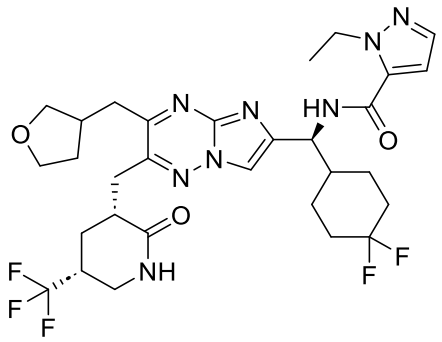
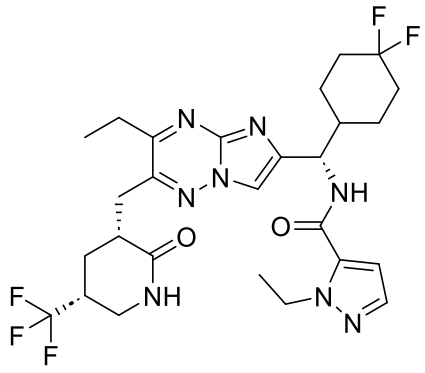
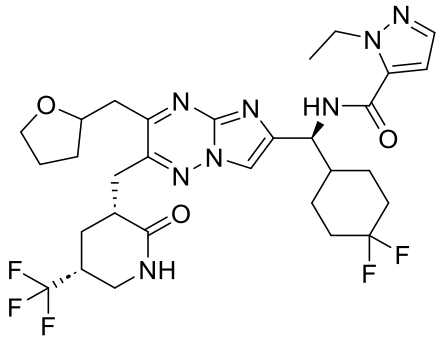
Estructura	Estructura
 **140** m/z= 653,4	 **144** m/z= 702,3
 **141** m/z= 667,4	 **145** m/z= 702,3
 **142** m/z= 668,4	 **146** m/z= 654,5
 **143** m/z= 638,3	 **147** m/z= 667,3

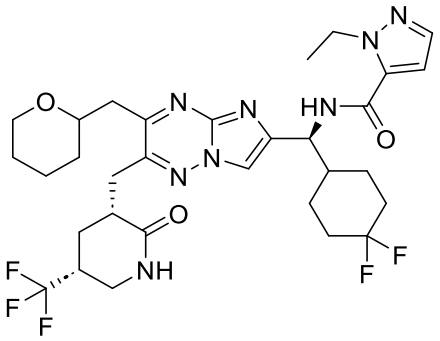
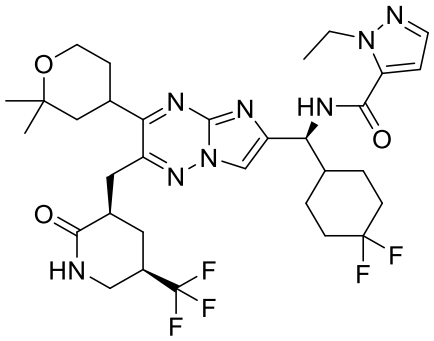
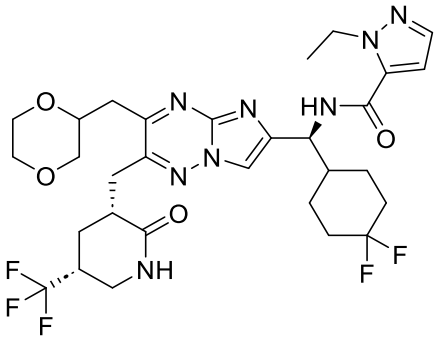
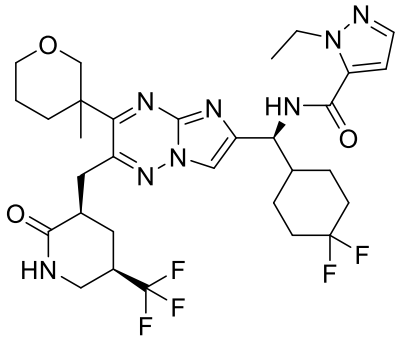
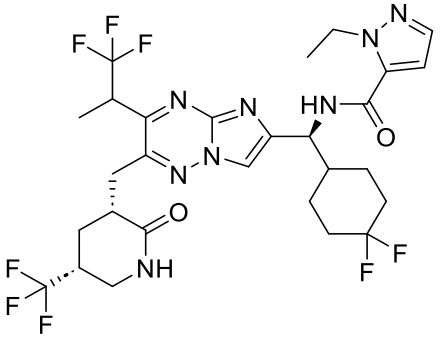
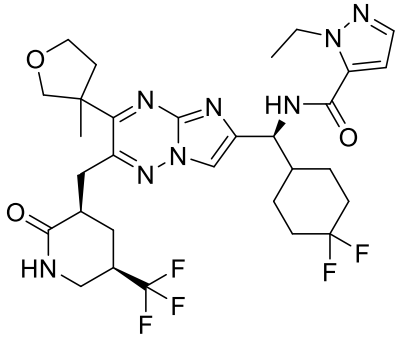
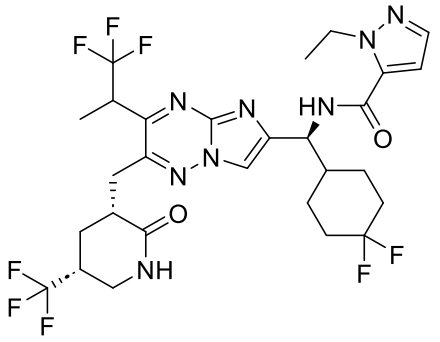
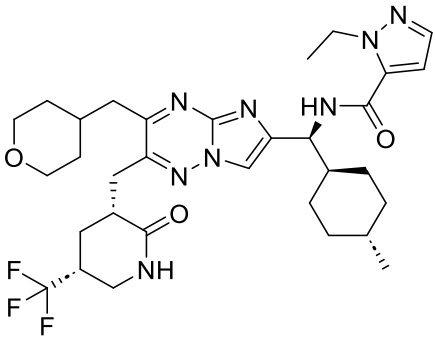
Estructura	
	**148** m/z= 641,4
	**149** m/z= 655,5
	**150** m/z= 639,5
	**151** m/z= 639,4

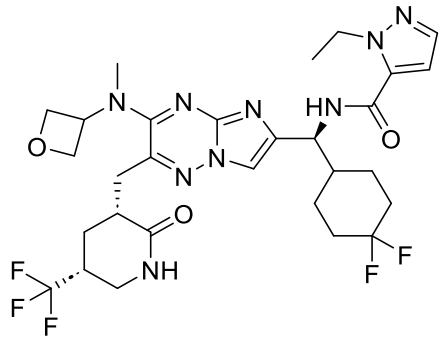
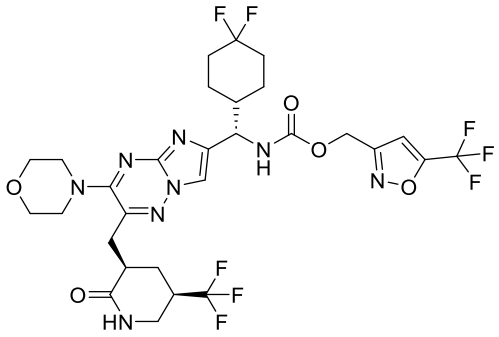
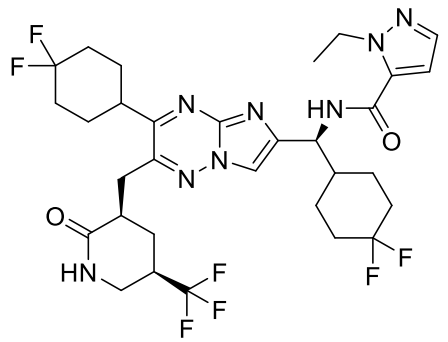
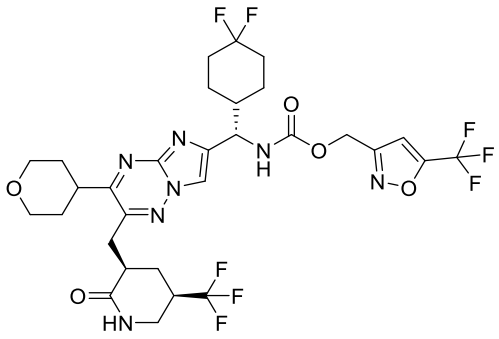
Estructura	
	**152** m/z= 617,4
	**153** m/z= 679,4
	**154** m/z= 625,3
	**155** m/z= 631,3

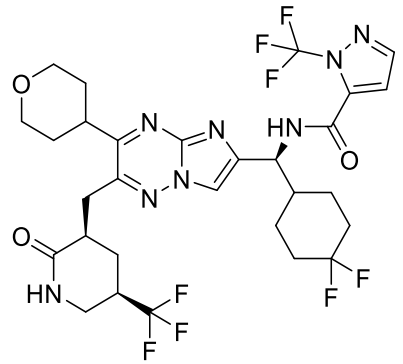
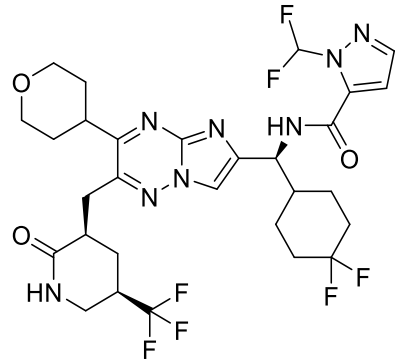
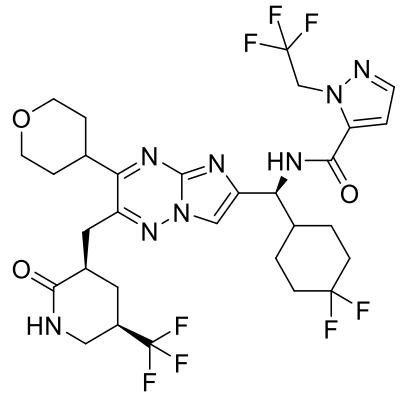
Estructura
 **156** m/z= 625,3
 **157** m/z= 646,4
 **158** m/z= 646,4
 **159** m/z= 675,4

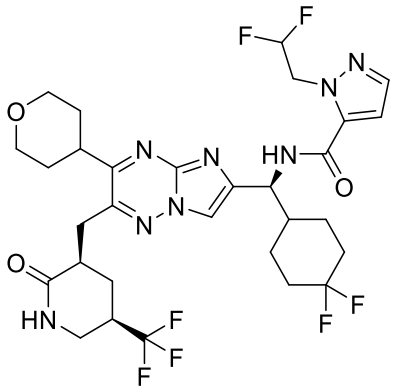
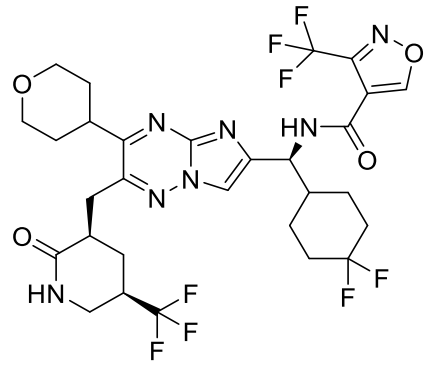
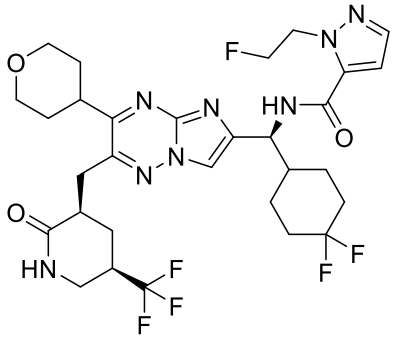
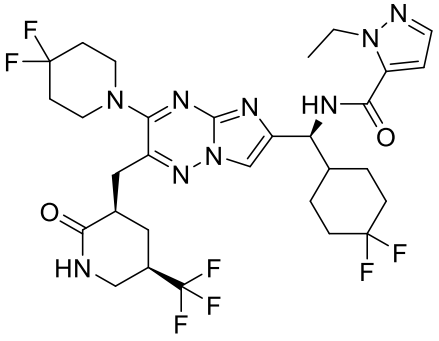
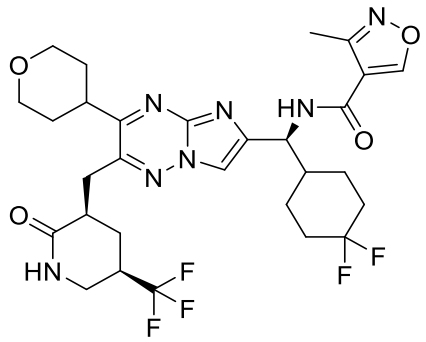
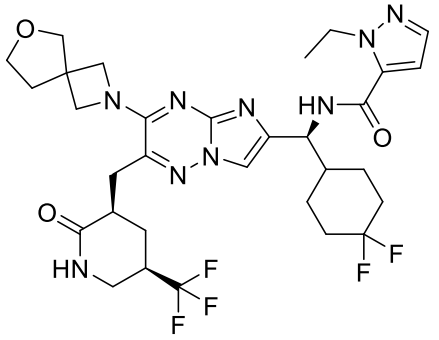
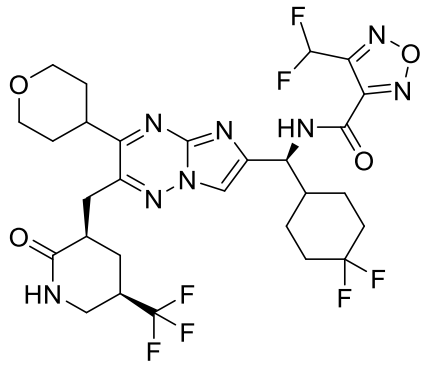
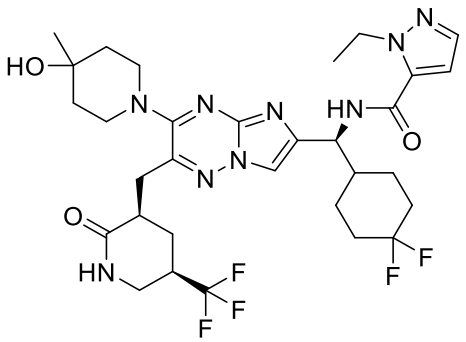
Estructura
 **160** m/z= 673,3
 **161** m/z= 629,3
 **162** m/z= 708,3
 **163** m/z= 681,3

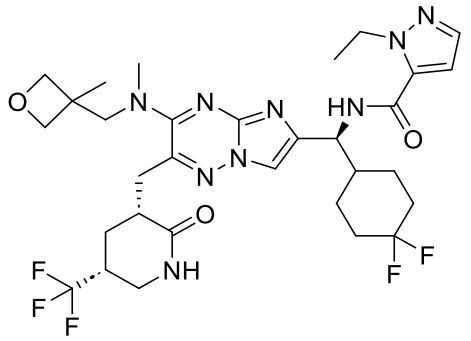
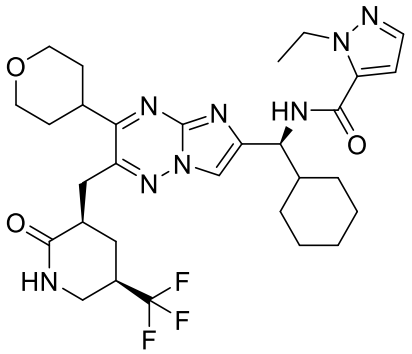
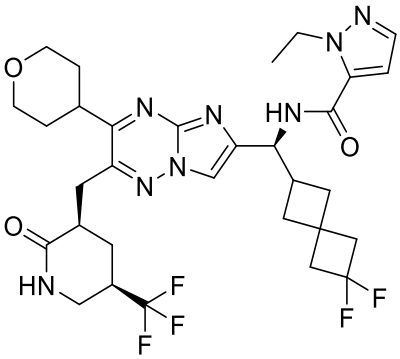
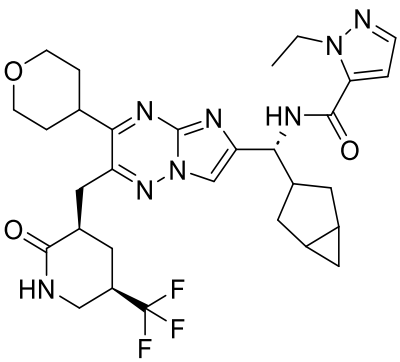
Estructura	Estructura
 **164** m/z= 667,2	 **168** m/z= 639,3
 **165** m/z= 667,4	 **169** m/z= 695,4
 **166** m/z= 653,3	 **170** m/z= 653,4
 **167** m/z= 597,4	 **171** m/z= 653,3

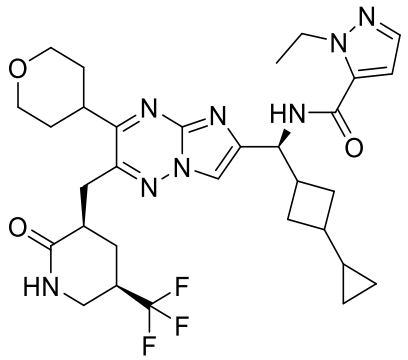
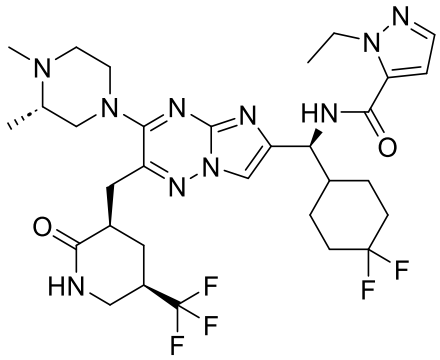
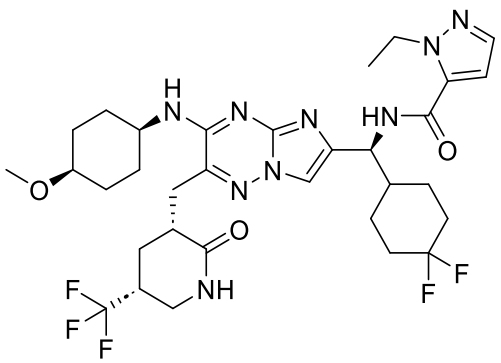
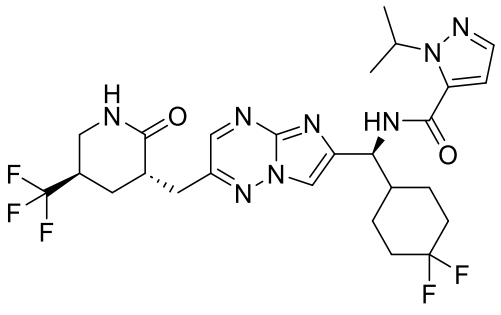
Estructura	Estructura
 **172** m/z= 667,4	 **176** m/z= 681,3
 **173** m/z= 669,4	 **177** m/z= 667,4
 **174** m/z= 665,5	 **178** m/z= 653,3
 **175** m/z= 665,4	 **179** m/z= 645,3

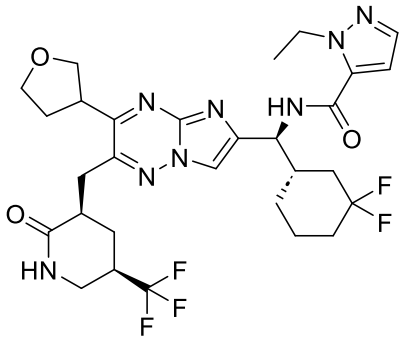
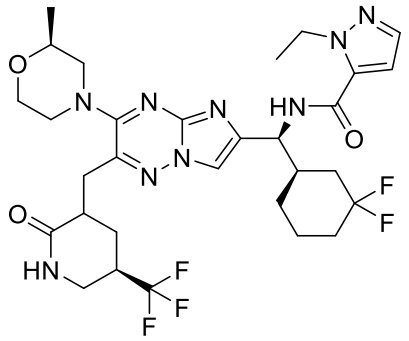
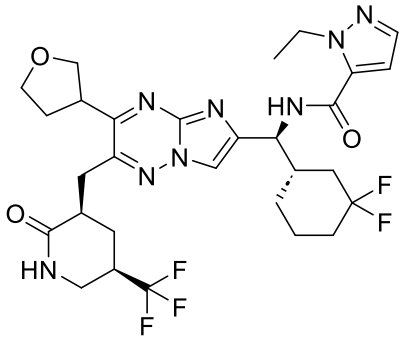
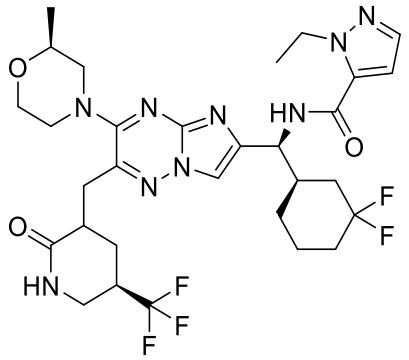
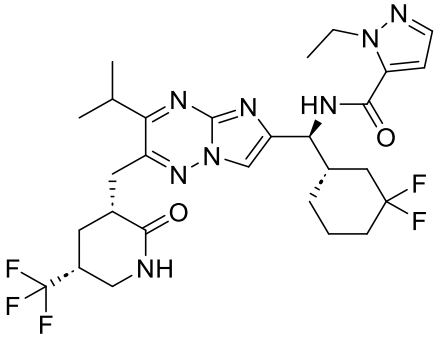
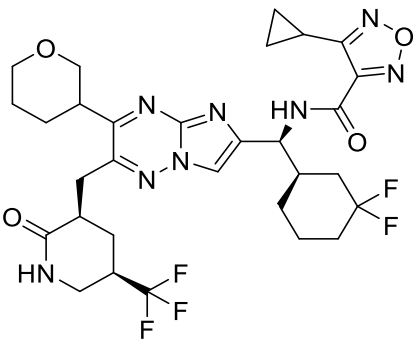
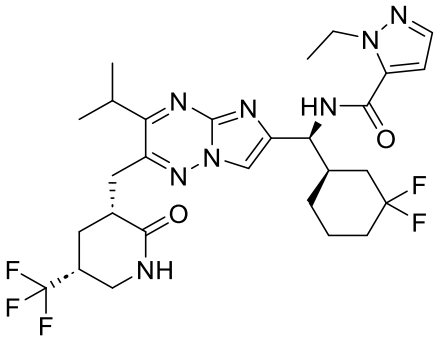
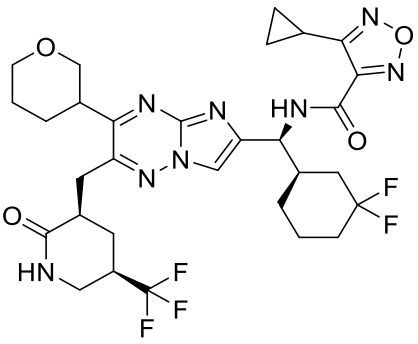
Estructura
 **180** m/z= 654,2
 **181** m/z= 725,2
 **182** m/z= 687,3
 **183** m/z= 724,2

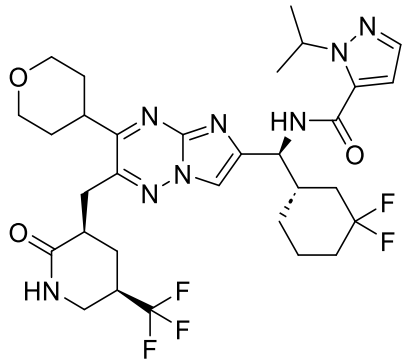
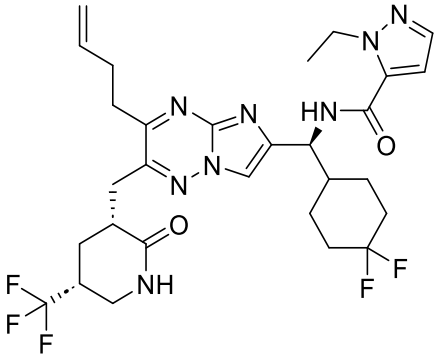
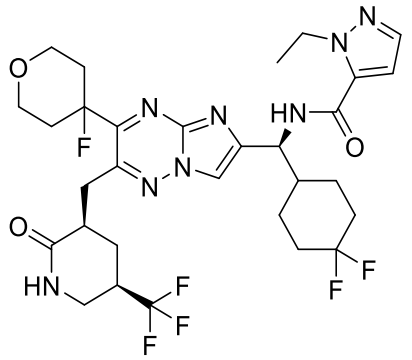
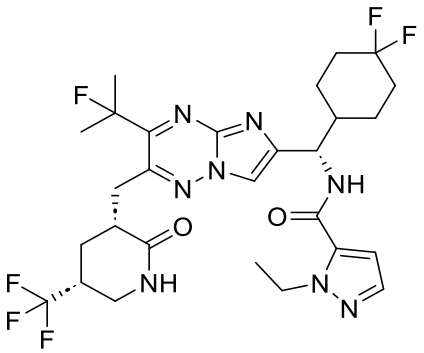
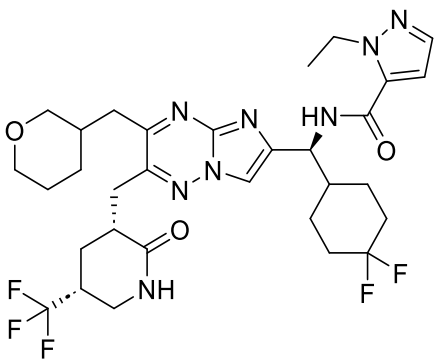
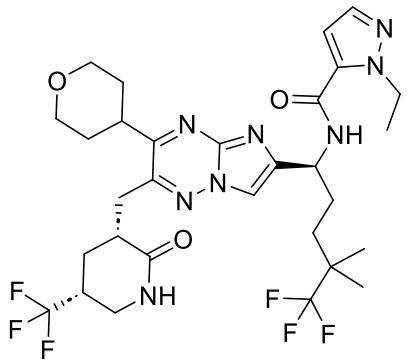
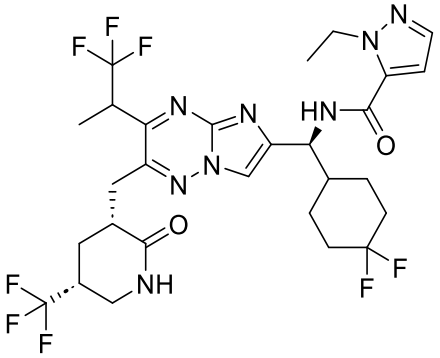
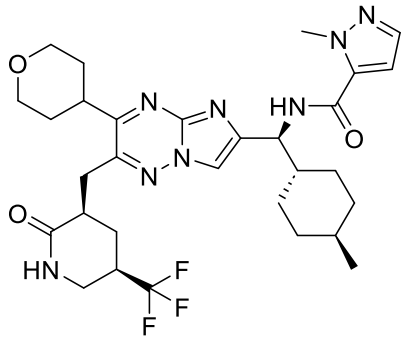
Estructura
 **184** m/z= 693,3
 **185** m/z= 675,3
 **186** m/z= 707,3

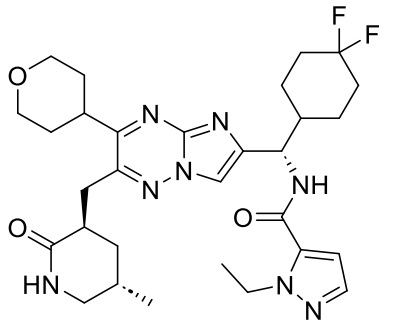
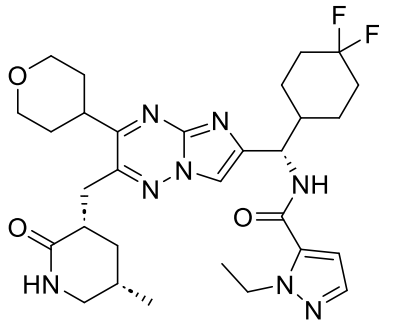
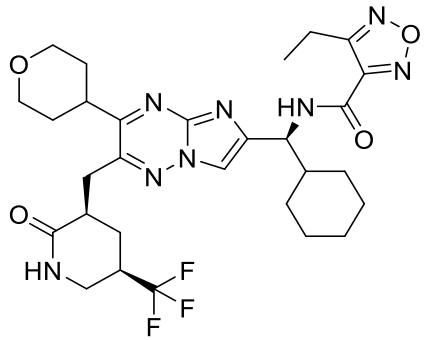
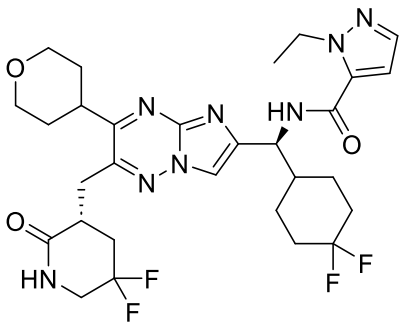
Estructura	
 **187** m/z= 689,3	 **191** m/z= 694,3
 **188** m/z= 671,2	 **192** m/z= 688,3
 **189** m/z= 640,2	 **193** m/z= 680,3
 **190** m/z= 677,4	 **194** m/z= 682,3

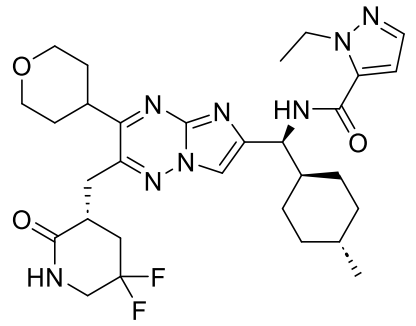
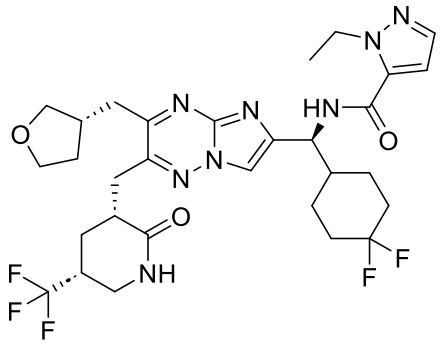
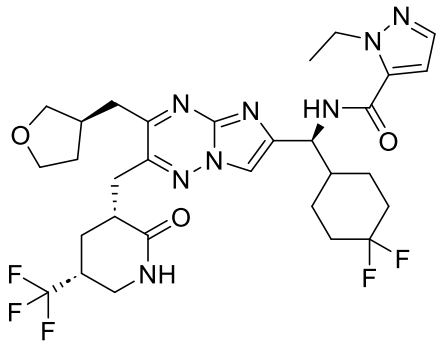
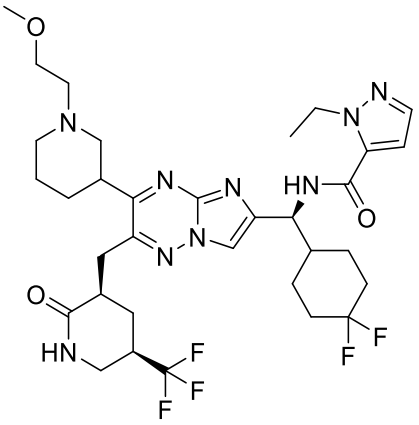
Estructura	
	**195** m/z= 682,3
	**196** m/z= 617,3
	**197** m/z= 665,4
	**198** m/z= 615,4

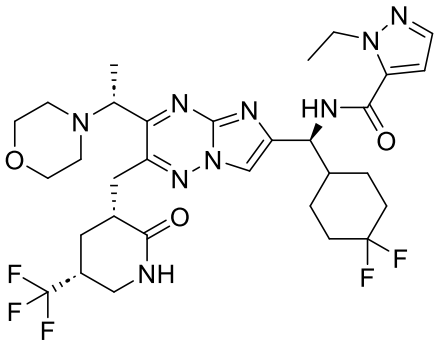
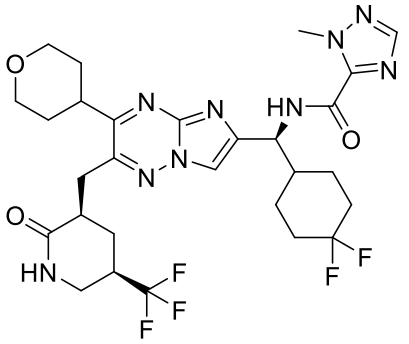
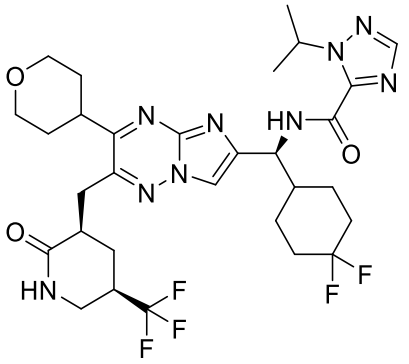
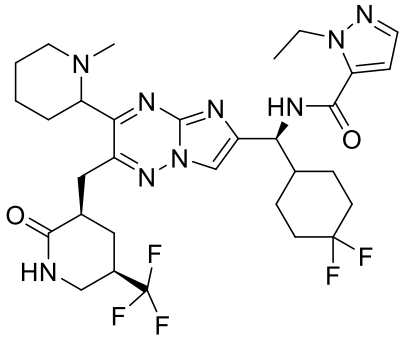
Estructura	
	**199** m/z= 629,4
	**200** m/z= 681,4
	**201** m/z= 696,3
	**202** m/z= 583,3

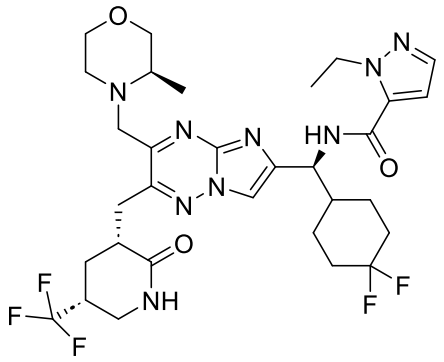
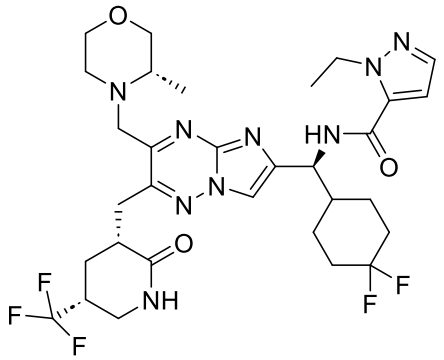
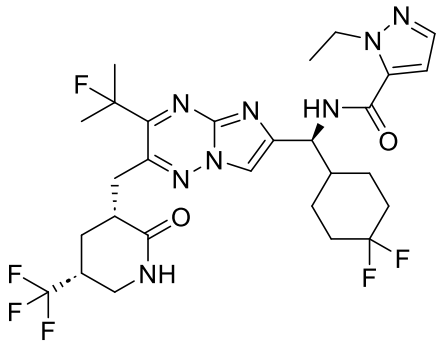
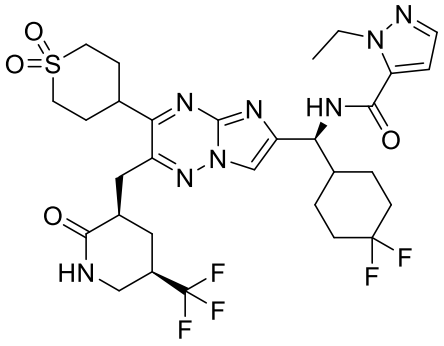
Estructura	Estructura
 **203** m/z= 639,2	 **207** m/z= 668,4
 **204** m/z= 639,3	 **208** m/z= 668,4
 **205** m/z= 611,3	 **209** m/z= 667,4
 **206** m/z= 611,4	 **210** m/z= 667,4

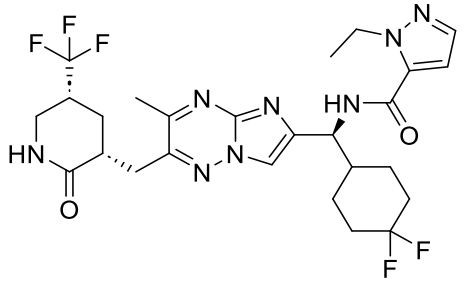
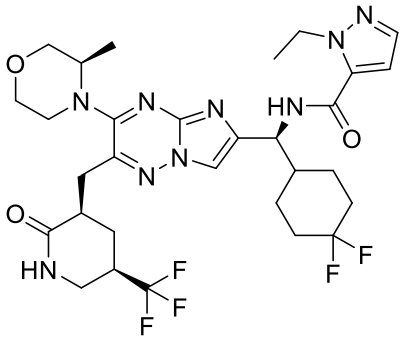
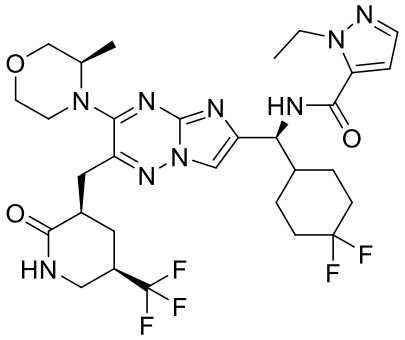
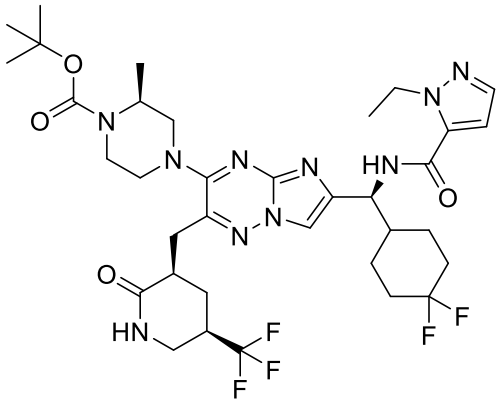
Estructura	Estructura
 **211** m/z= 667,4	 **215** m/z= 623,5
 **212** m/z= 671,3	 **216** m/z= 629,2
 **213** m/z= 667,4	 **217** m/z= 617,3
 **214** m/z= 665,4	 **218** m/z =617,3

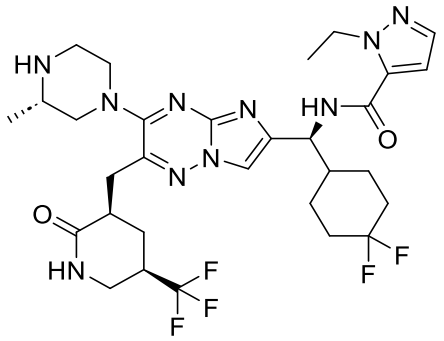
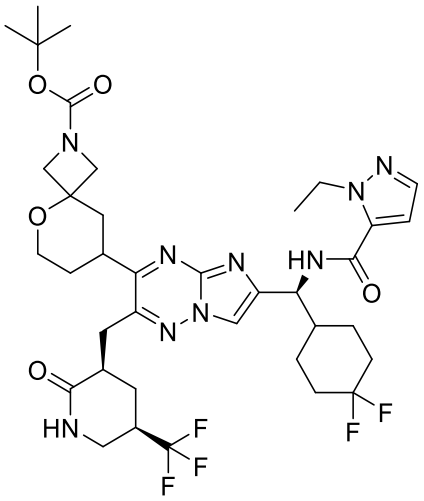
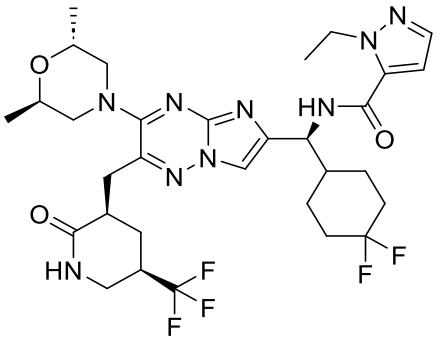
Estructura
 **219** m/z = 599,3
 **220** m/z = 599,3
 **221** m/z = 619,4
 **222** m/z = 621,4

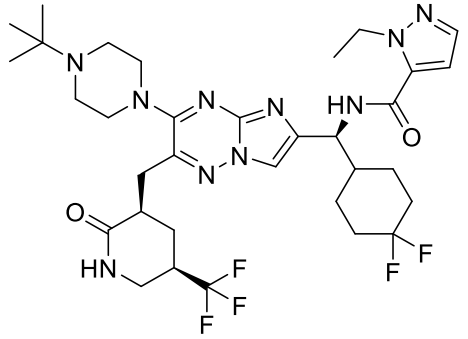
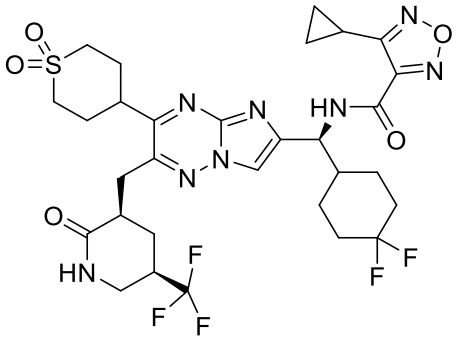
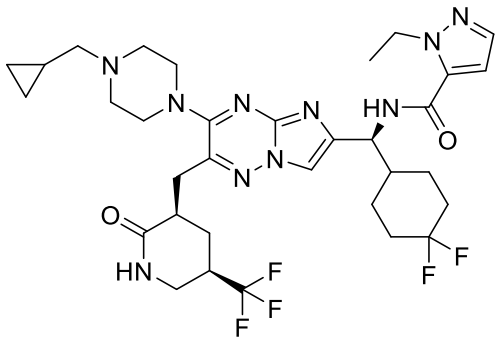
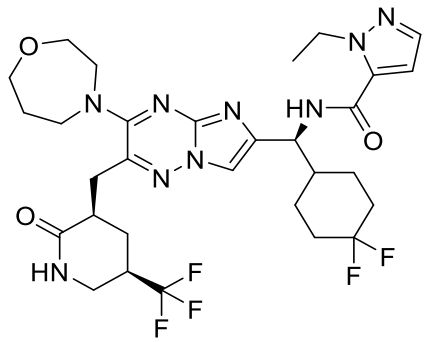
Estructura
 **223** m/z = 599,4
 **224** m/z = 653,4
 **225** m/z = 653,4
 **226** m/z = 710,3

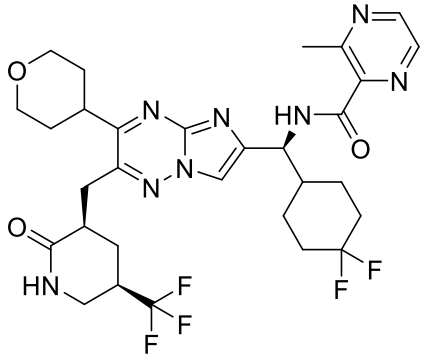
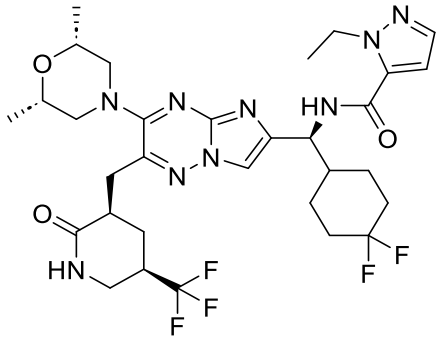
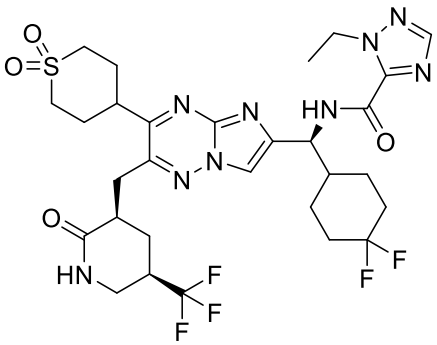
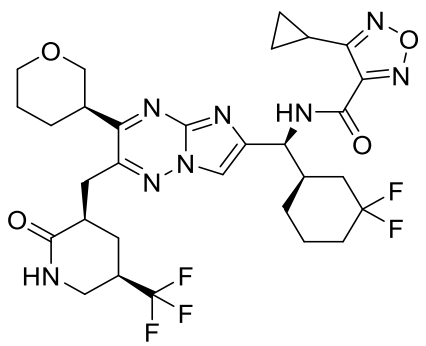
Estructura	
	**227** m/z = 682,4
	**228** m/z = 640,4
	**229** m/z = 668,3
	**230** m/z = 666,3

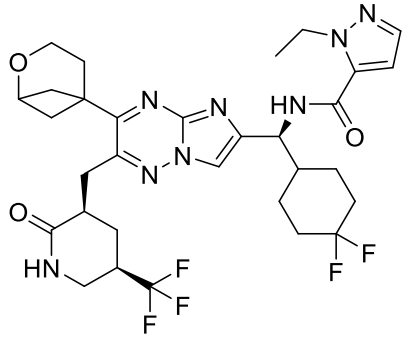
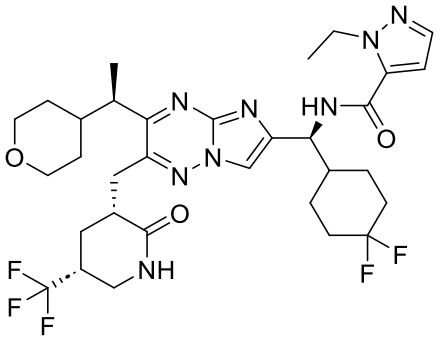
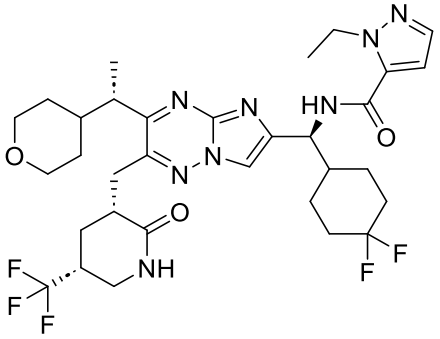
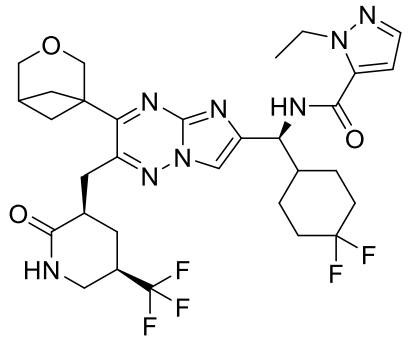
Estructura	
	**231** m/z = 682,6
	**232** m/z = 682,6
	**233** m/z = 629,3
	**234** m/z = 701,3

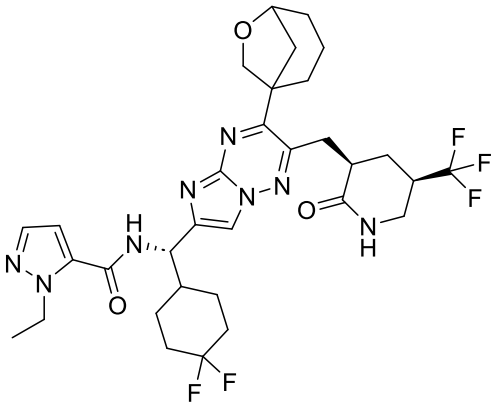
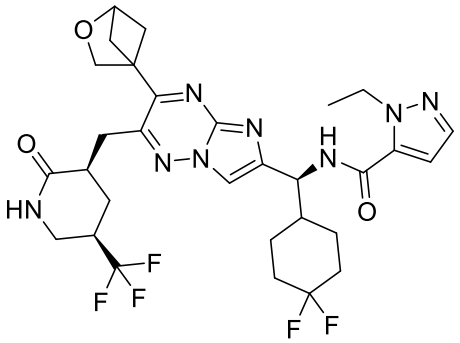
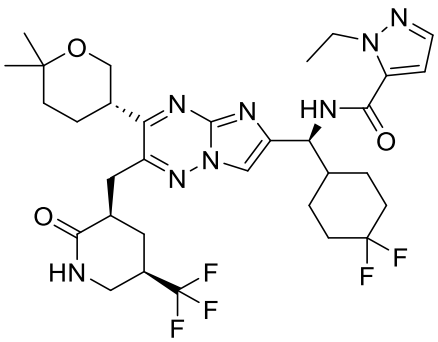
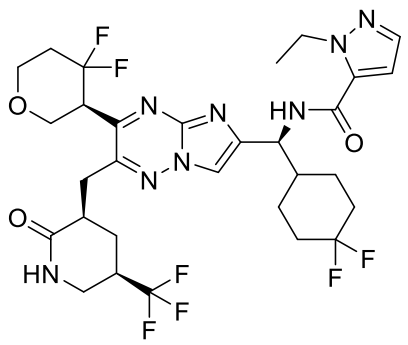
Estructura
 **235** m/z = 583,2
 **236** m/z = 668,3
 **237** m/z = 656,3
 **238** m/z = 767,3

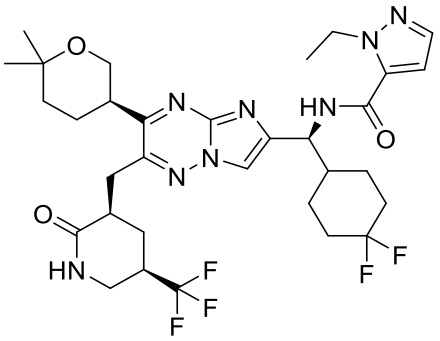
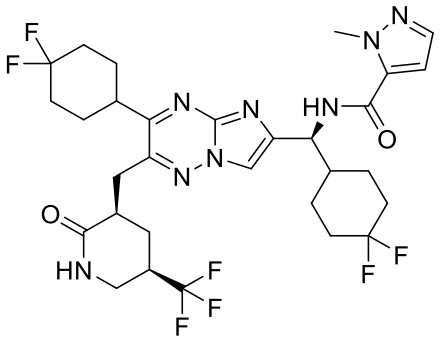
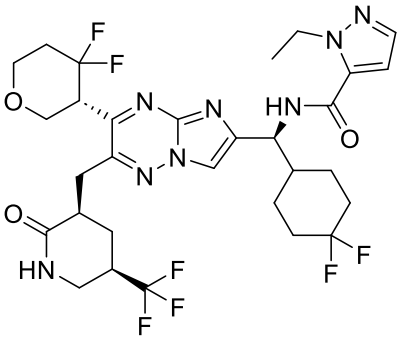
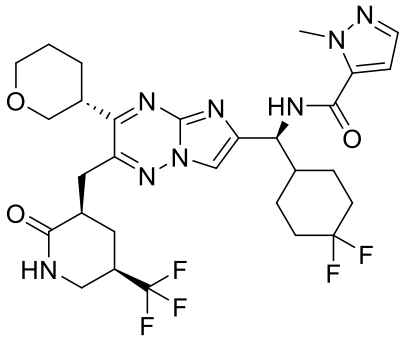
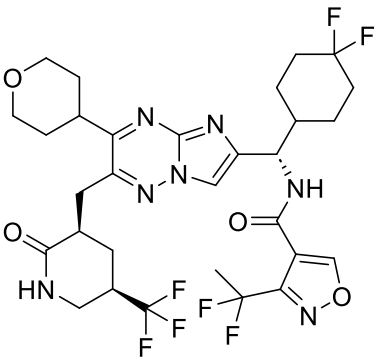
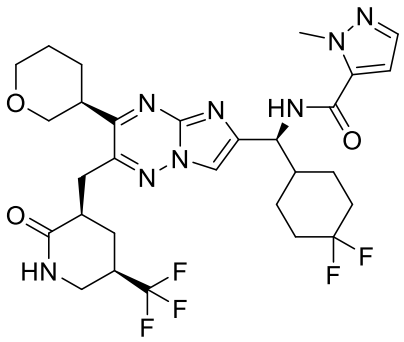
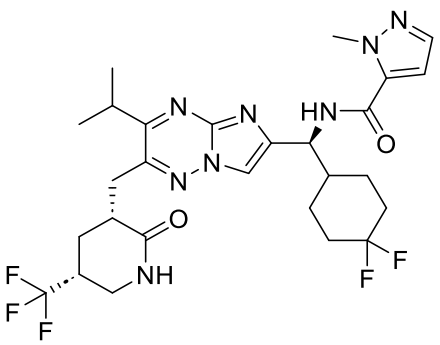
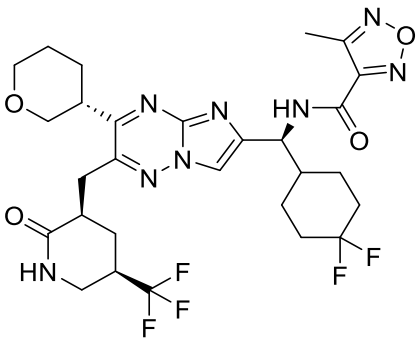
Estructura
 **239** m/z = 667,3
 **240** m/z = 794,3
 **241** m/z = 682,3

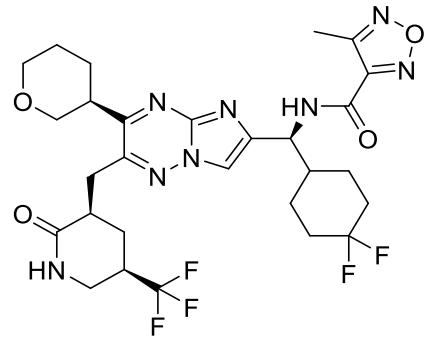
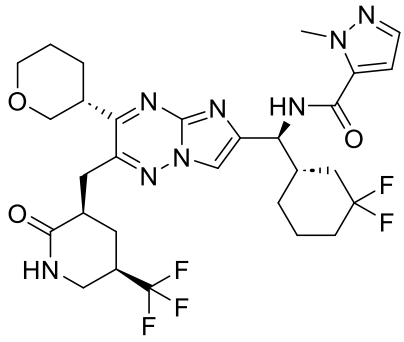
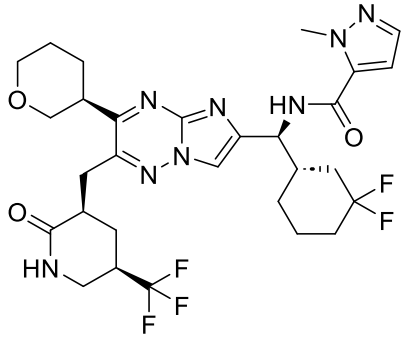
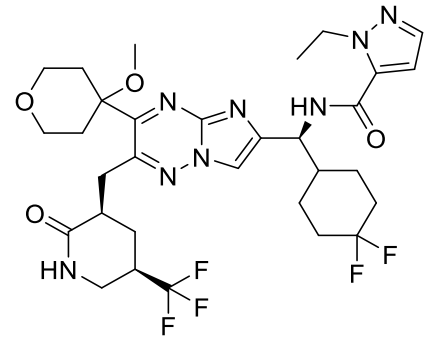
Estructura
 **242** m/z = 709,3
 **243** m/z = 715,2
 **244** m/z = 707,3
 **245** m/z = 668,3

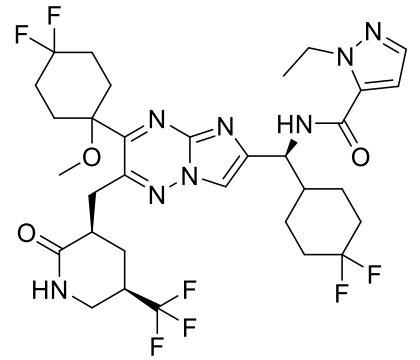
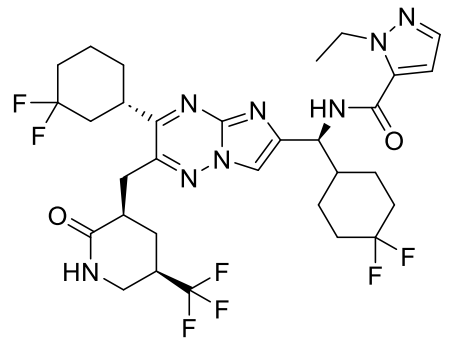
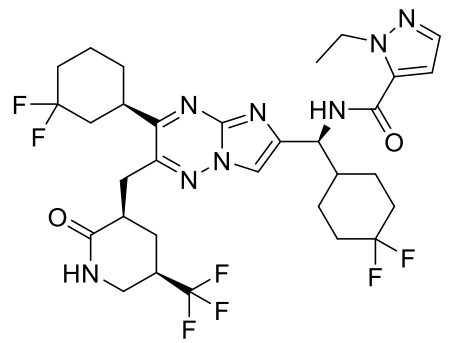
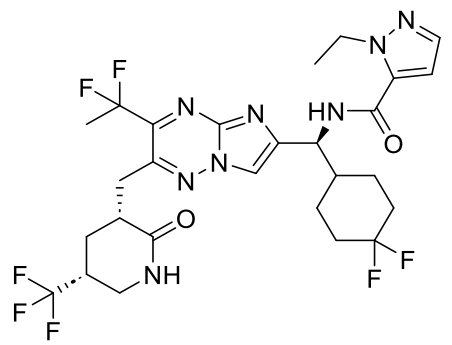
Estructura
 **246** m/z = 651,3
 **247** m/z = 682,3
 **248** m/z = 702,3
 **249** m/z = 667,4

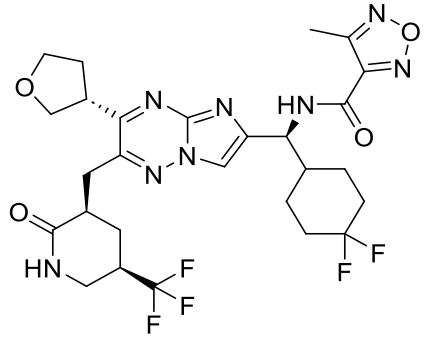
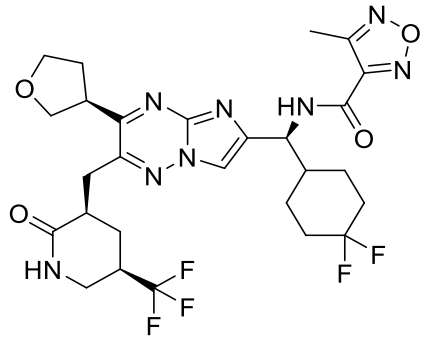
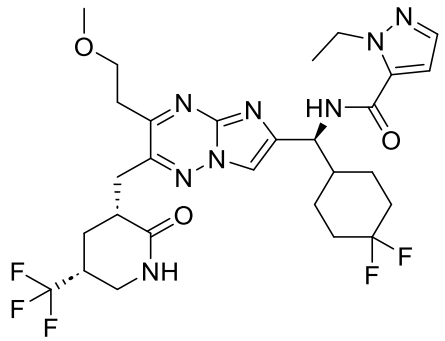
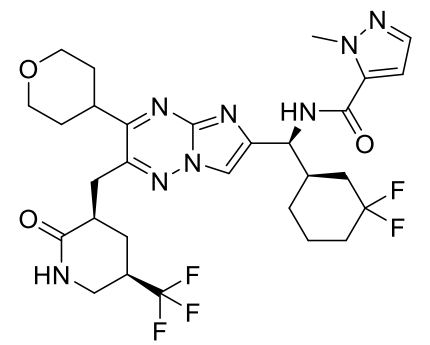
Estructura
 **250** m/z = 665,3
 **251** m/z = 681,3
 **252** m/z = 681,4
 **253** m/z = 665,3

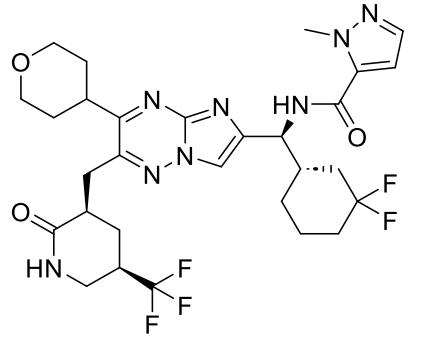
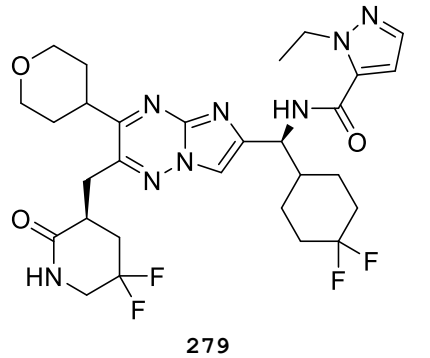
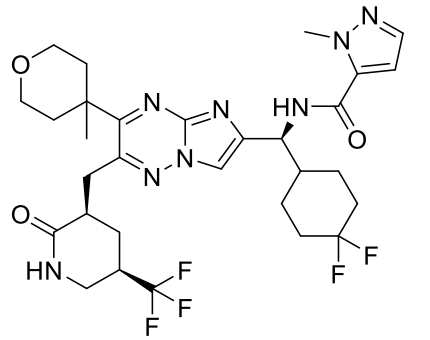
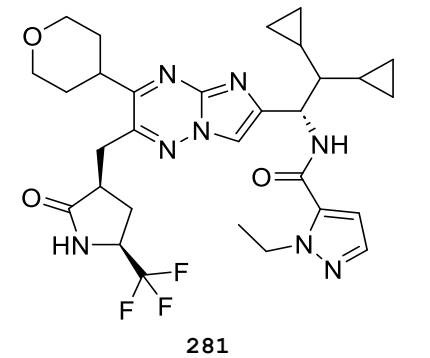
Estructura
 **254** m/z = 679,2
 **255** m/z = 651,3
 **256** m/z = 681,4
 **257** m/z = 689,3

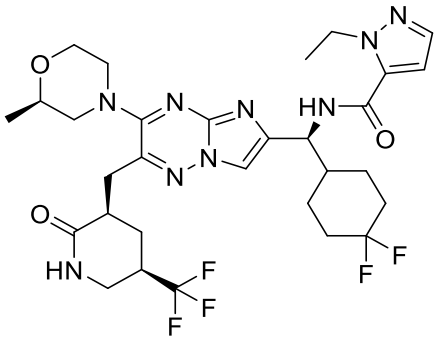
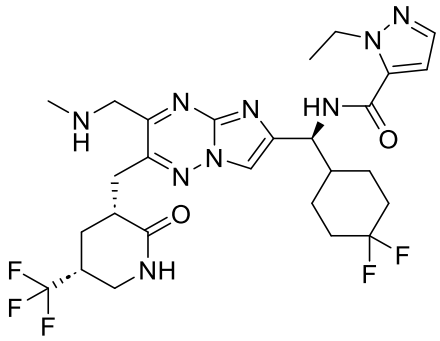
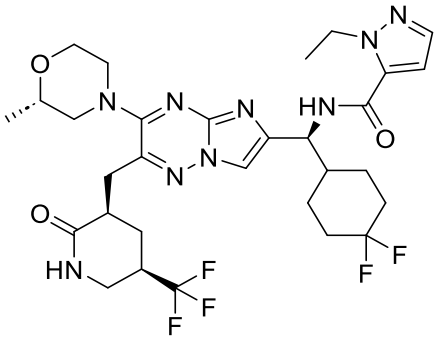
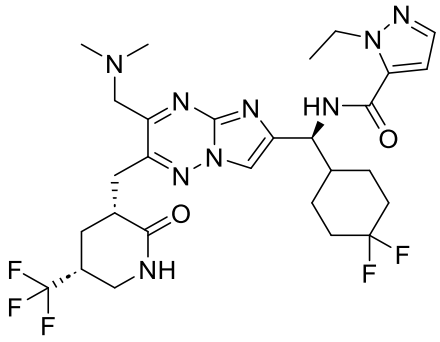
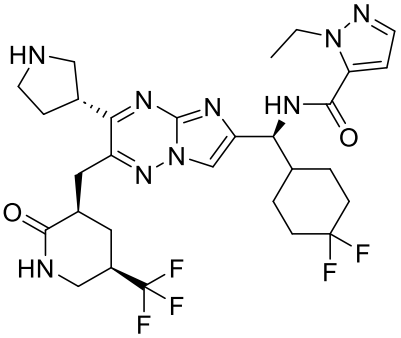
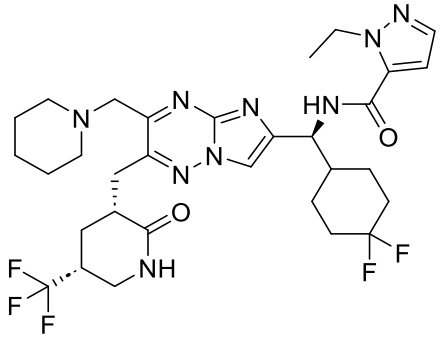
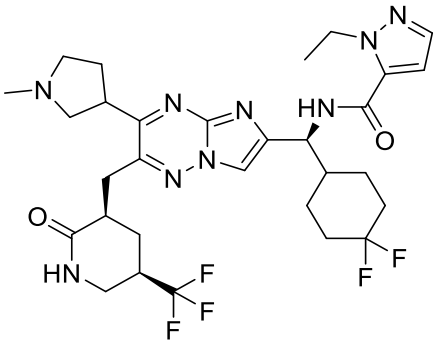
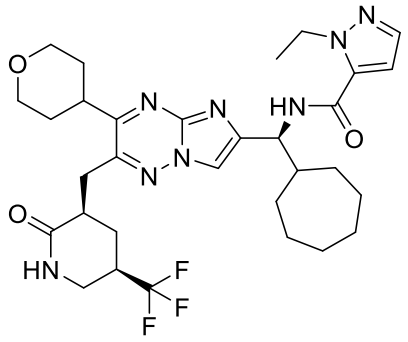
Estructura	Estructura
 **258** m/z = 681,4	 **262** m/z = 673,3
 **259** m/z = 689,3	 **263** m/z = 639,4
 **260** m/z = 690,3	 **264** m/z = 639,2
 **261** m/z = 597,3	 **265** m/z = 641,4

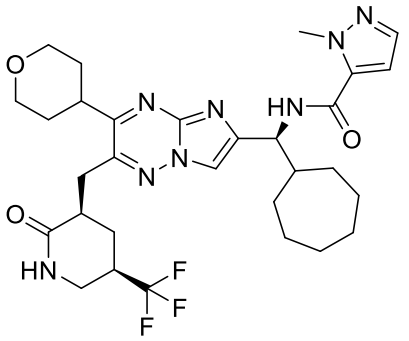
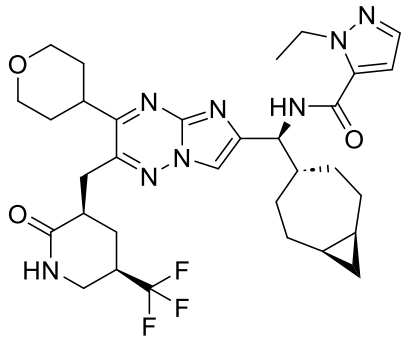
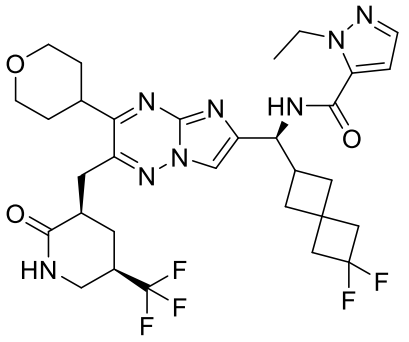
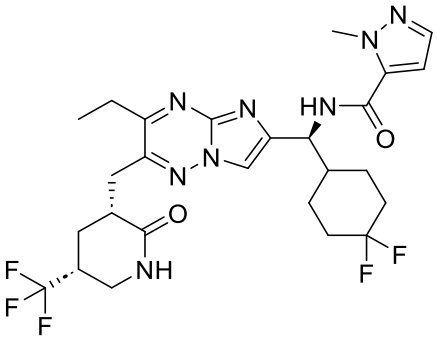
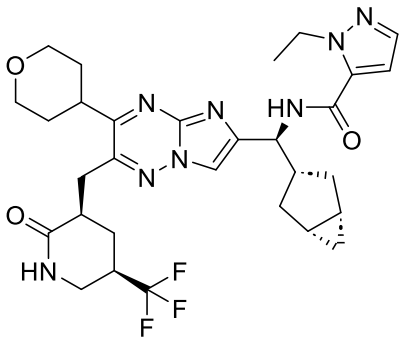
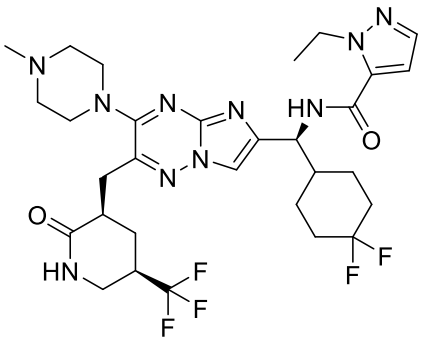
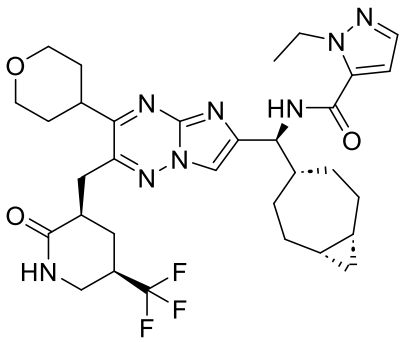
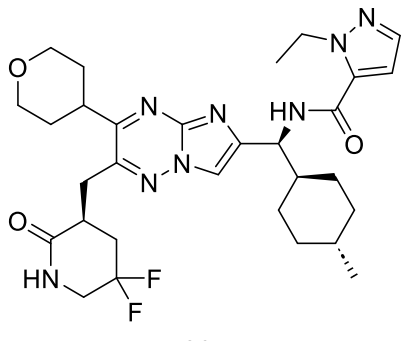
Estructura	
	**266** m/z = 641,4
	**267** m/z = 639,4
	**268** m/z = 639,4
	**269** m/z = 683,3

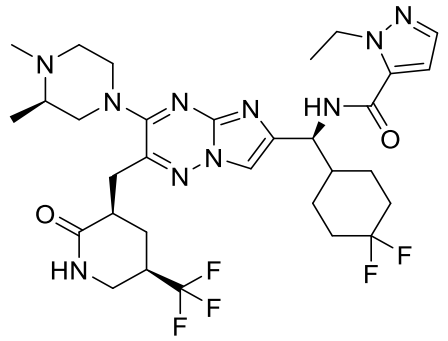
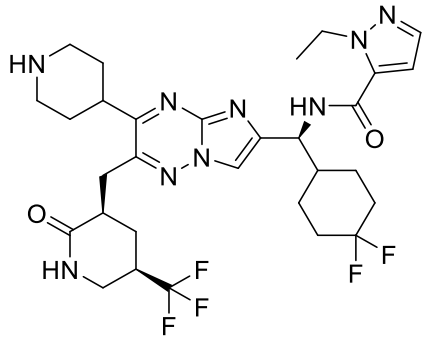
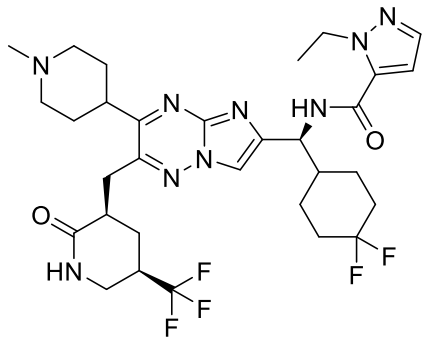
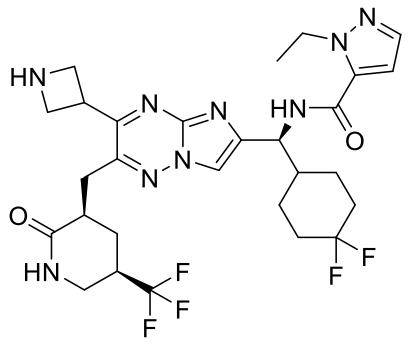
Estructura	
	**270** m/z = 717,4
	**271** m/z = 687,3
	**272** m/z = 687,3
	**273** m/z = 633,2

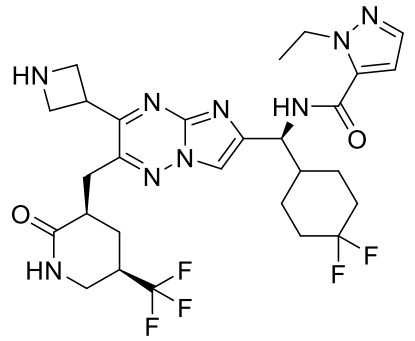
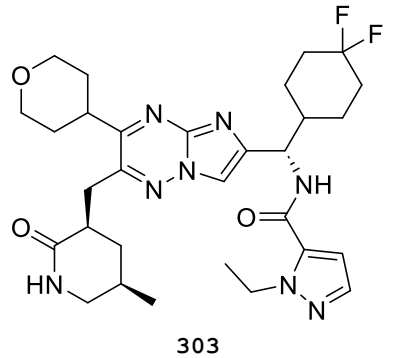
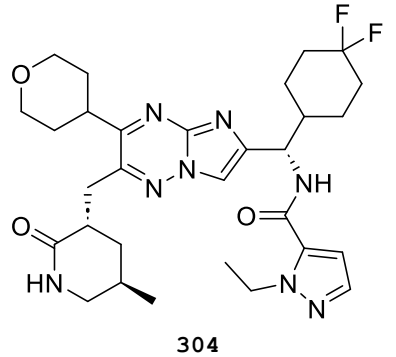
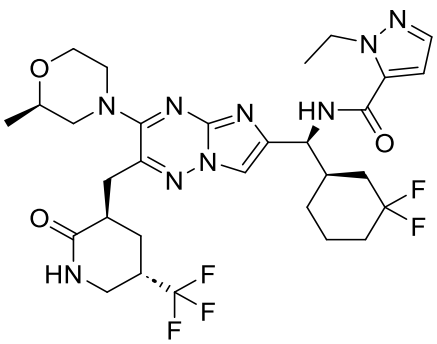
Estructura	
	**274** m/z = 627,3
	**275** m/z = 627,3
	**276** m/z = 627,4
	**277** m/z = 639,4

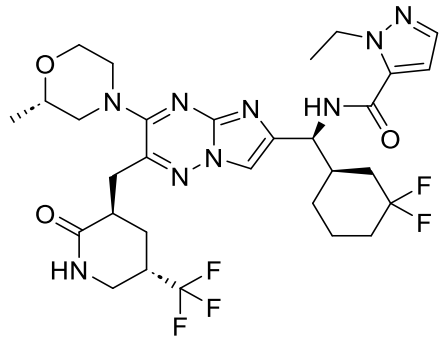
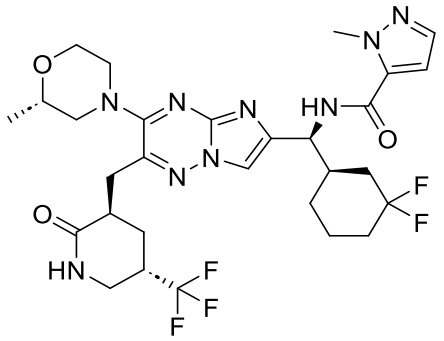
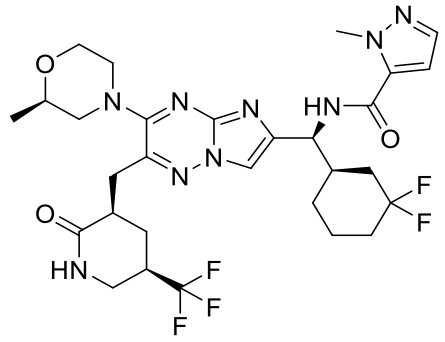
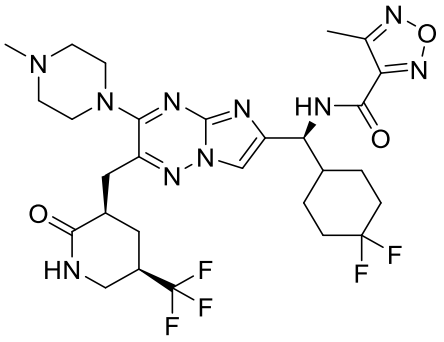
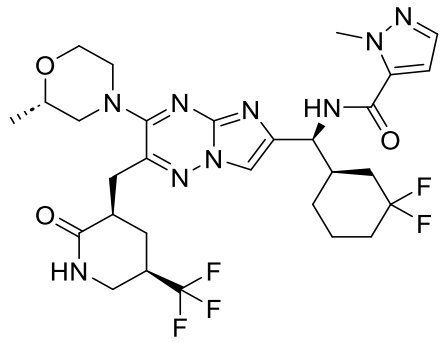
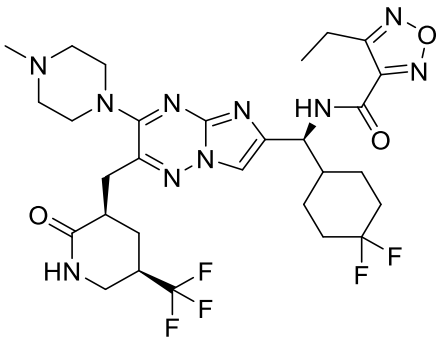
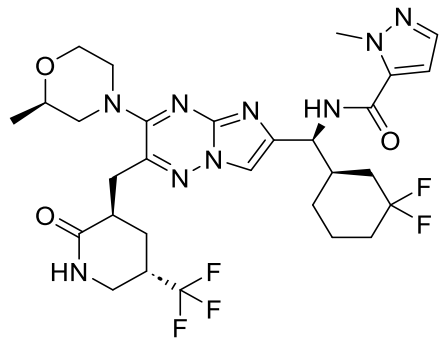
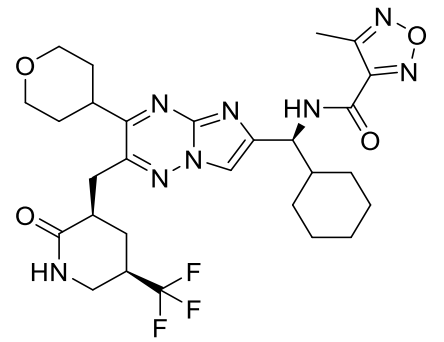
Estructura	
	**278** m/z = 639,4
	**279** m/z = 621,4
	**280** m/z = 653,4
	**281** m/z = 615,4

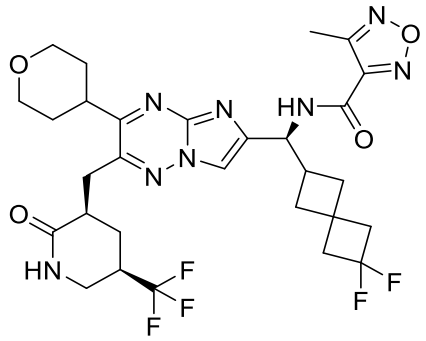
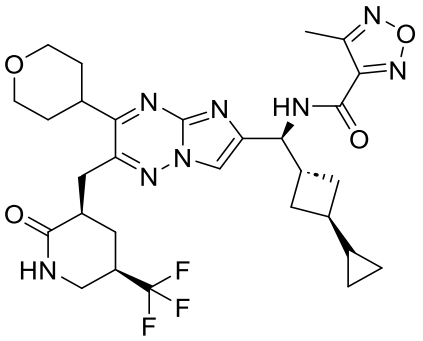
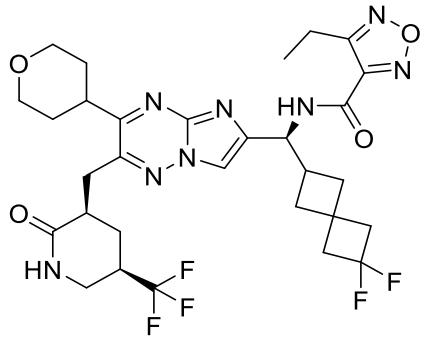
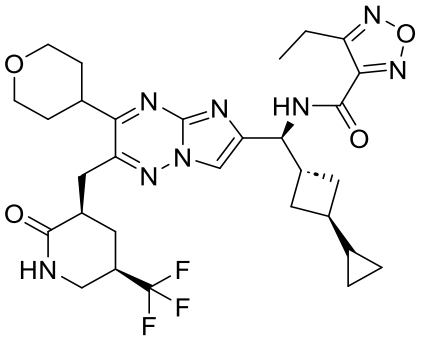
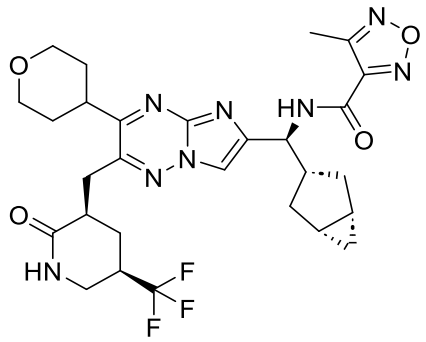
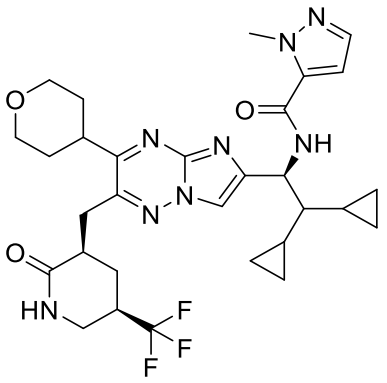
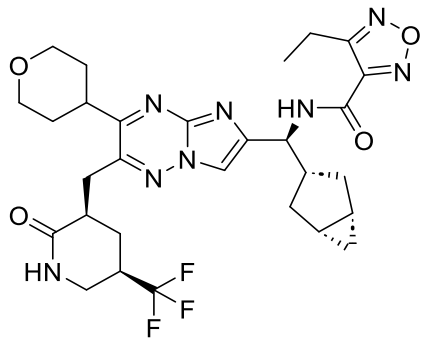
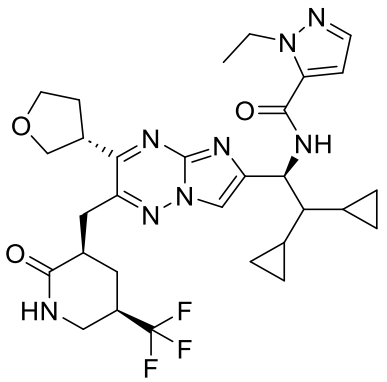
Estructura	Estructura
 **282** m/z = 668,4	 **286** m/z = 612,4
 **283** m/z = 668,4	 **287** m/z = 626,3
 **284** m/z = 638,4	 **288** m/z = 666,4
 **285** m/z = 652,4	 **289** m/z = 631,4

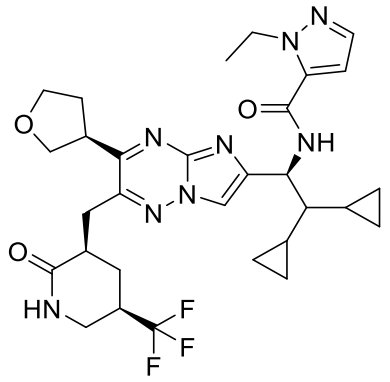
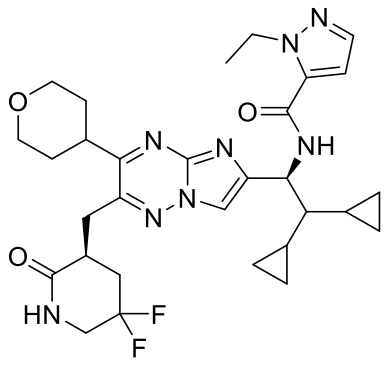
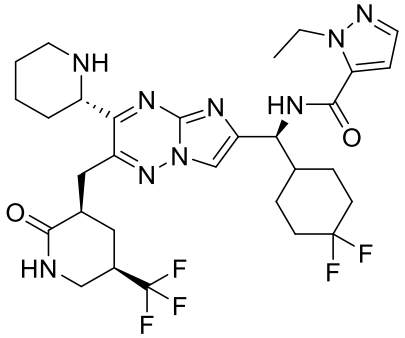
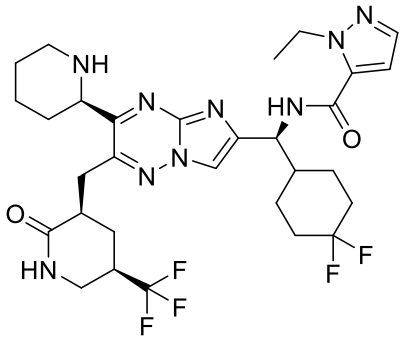
Estructura	Estructura
 **290** m/z = 617,4	 **294** m/z = 643,5
 **291** m/z = 665,4	 **295** m/z = 583,4
 **292** m/z = 615,4	 **296** m/z = 667,5
 **293** m/z = 643,5	 **297** m/z = 599,4

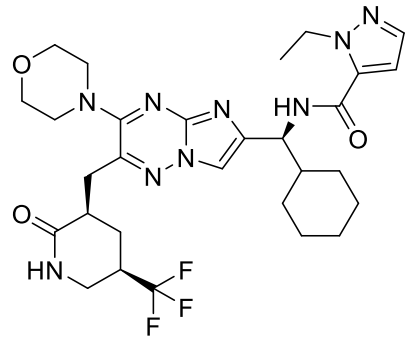
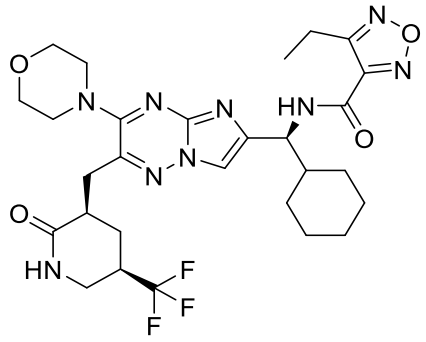
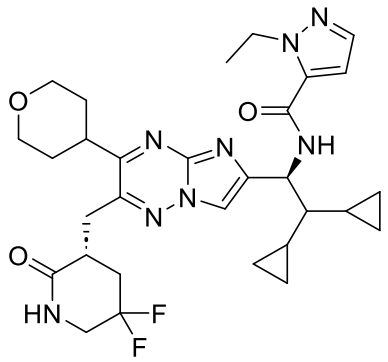
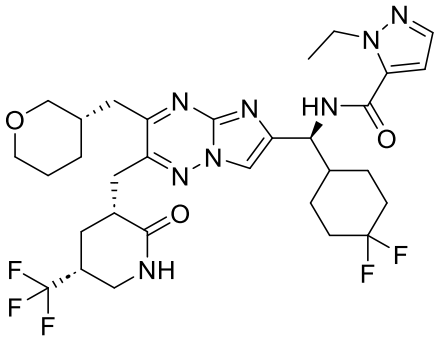
Estructura	
	**298** m/z = 681,4
	**299** m/z = 652,4
	**300** m/z = 666,4
	**301** m/z = 624,3

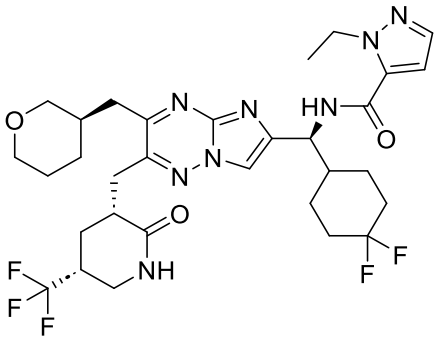
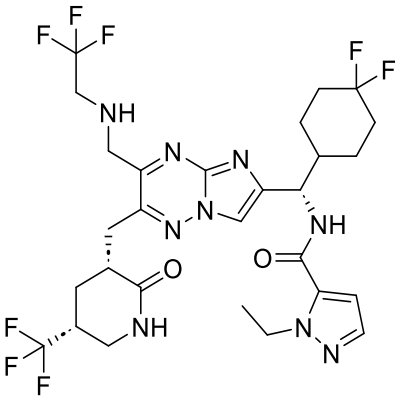
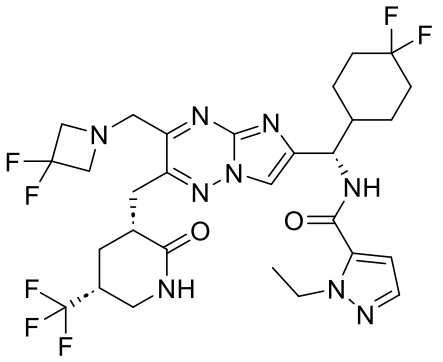
Estructura	
	**302** m/z = 638,3
	**303** m/z = 599,5
	**304** m/z = 599,5
	**305** m/z = 668,4

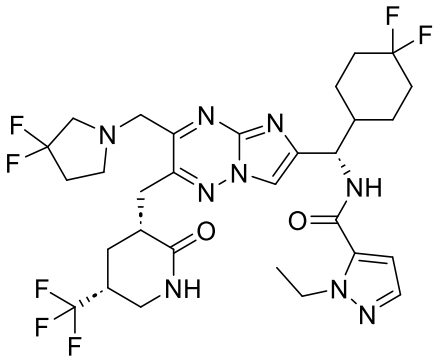
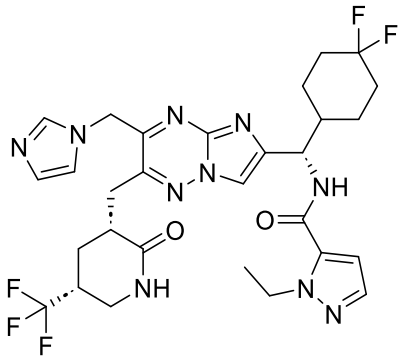
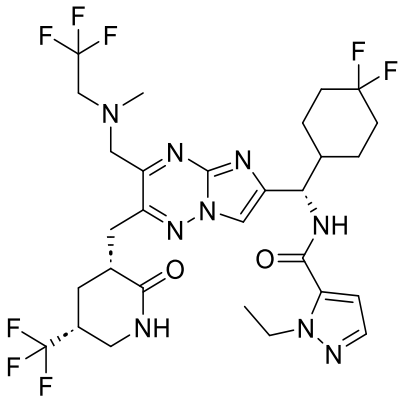
Estructura	Estructura
 **306** m/z = 668,4	 **310** m/z = 654,4
 **307** m/z = 654,4	 **311** m/z = 655,3
 **308** m/z = 654,4	 **312** m/z = 669,3
 **309** m/z = 654,4	 **313** m/z = 605,4

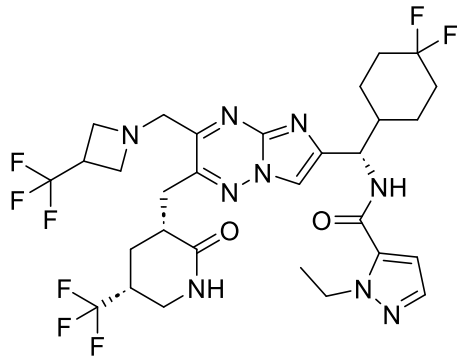
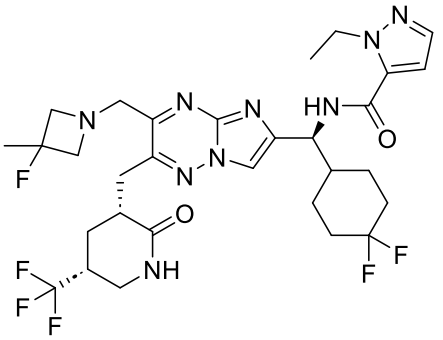
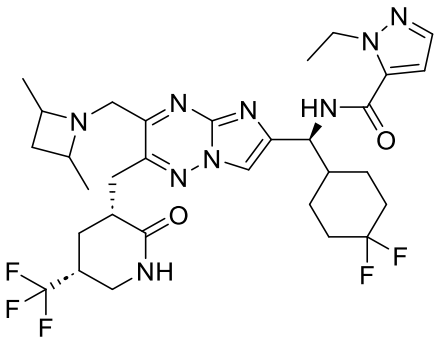
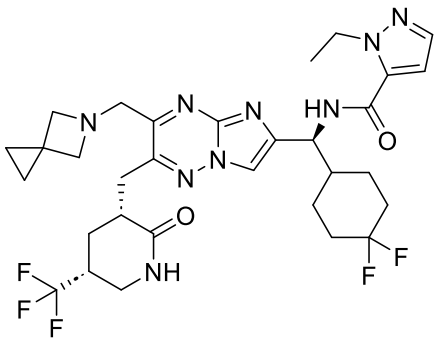
Estructura	Estructura
 **314** m/z = 653,3	 **318** m/z = 617,3
 **315** m/z = 667,3	 **319** m/z = 631,4
 **316** m/z = 603,3	 **320** m/z = 615,4
 **317** m/z = 617,3	 **321** m/z = 615,4

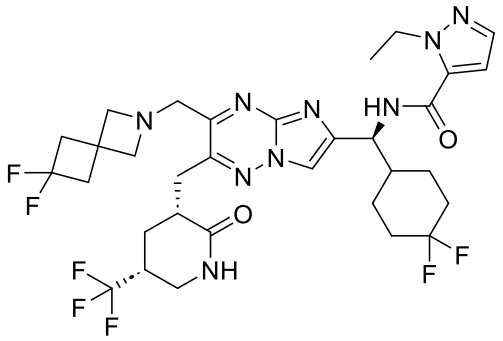
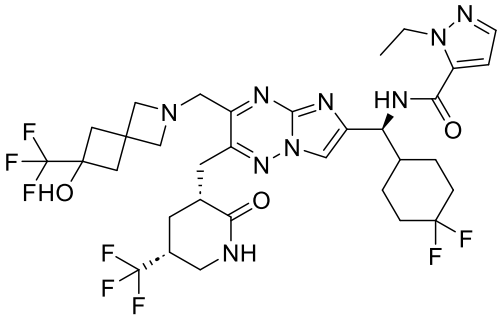
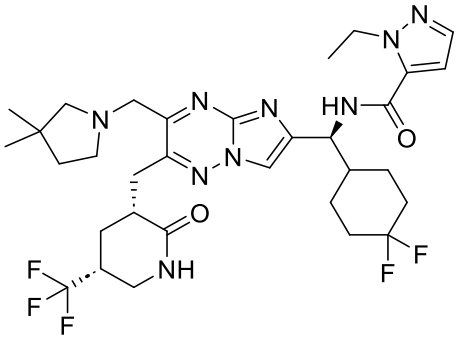
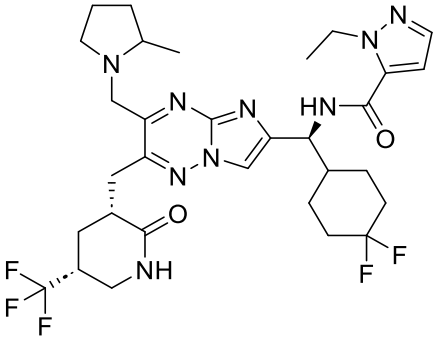
Estructura	
	**322** m/z = 615,4
	**323** m/z = 597,3
	**324** m/z = 652,4
	**325** m/z = 652,4

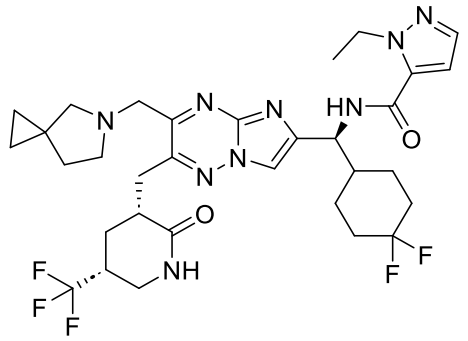
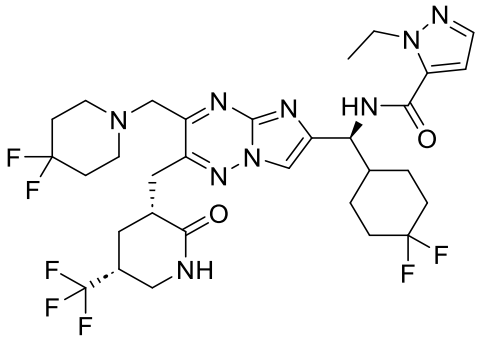
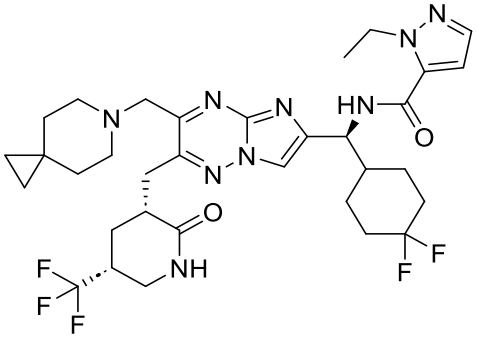
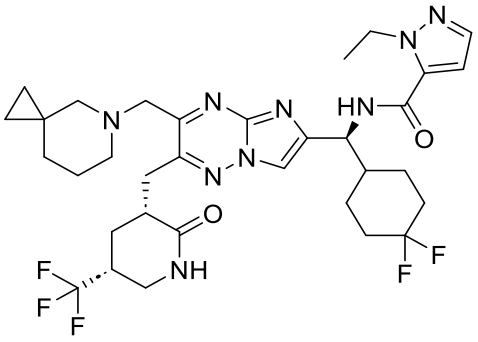
Estructura	
	**326** m/z = 618,4
	**327** m/z = 620,4
	**328** m/z = 597,3
	**329** m/z = 667,4

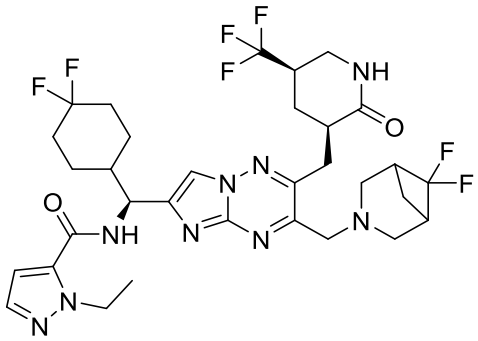
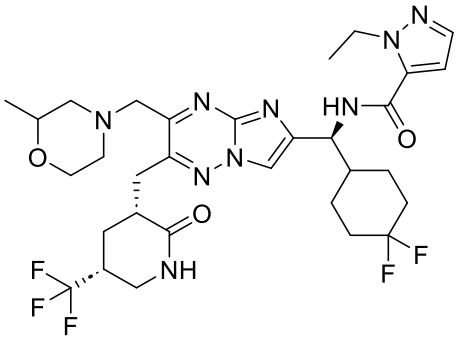
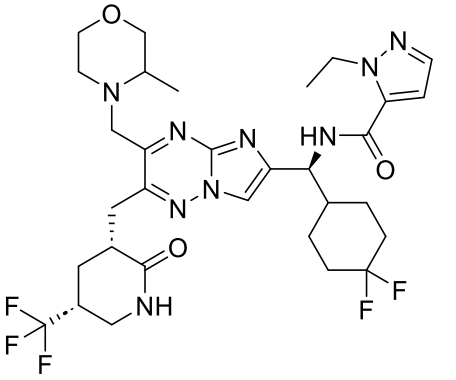
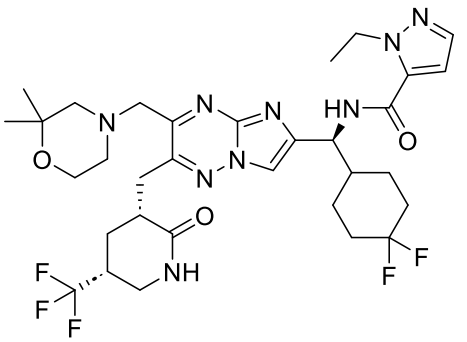
Estructura	
	**330** m/z = 667,4
	**331** m/z = 680,3
	**332** m/z = 674,3

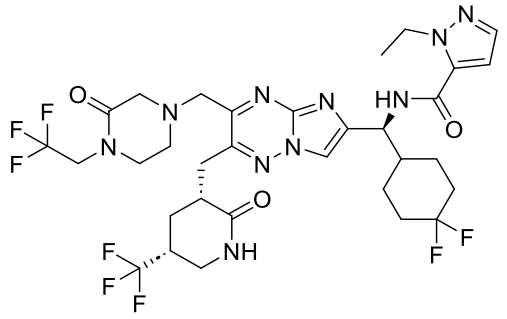
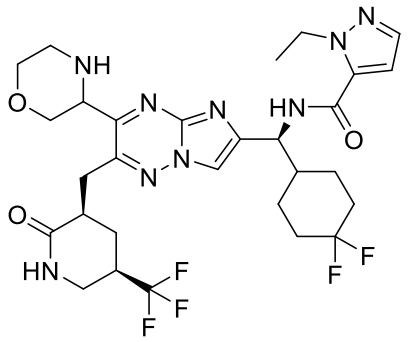
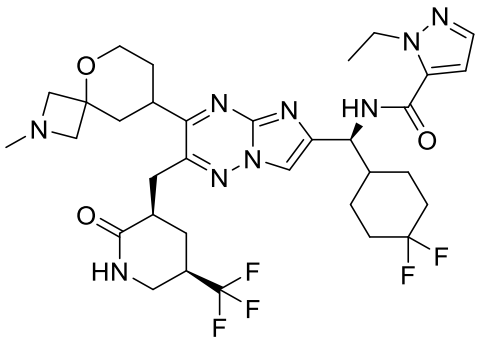
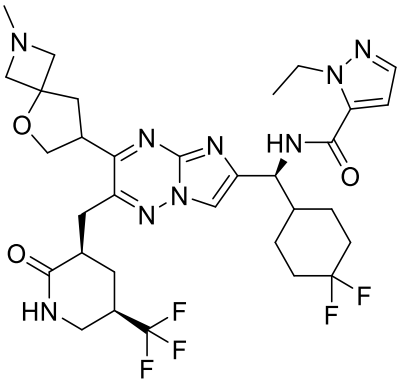
Estructura	
	**333** m/z = 688,3
	**334** m/z = 649,4
	**335** m/z = 694,3

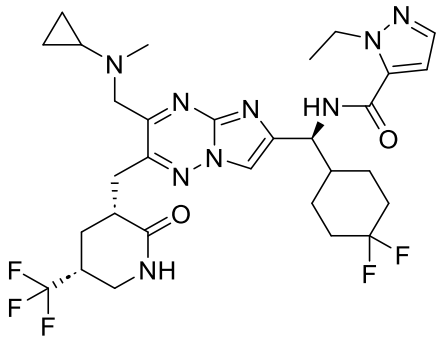
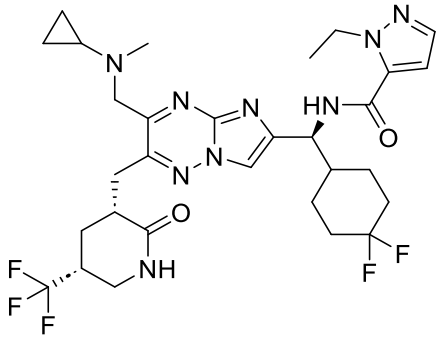
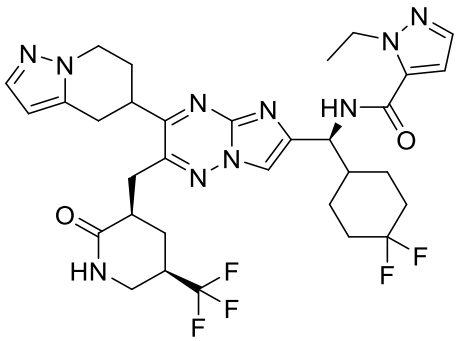
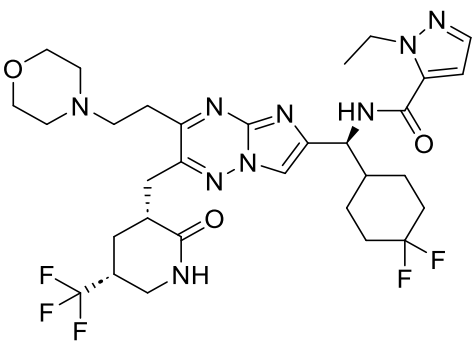
Estructura
 **336** m/z = 706,2
 **337** m/z = 670,4
 **338** m/z = 666,4
 **339** m/z = 664,4

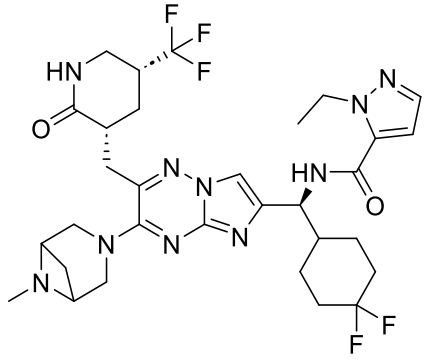
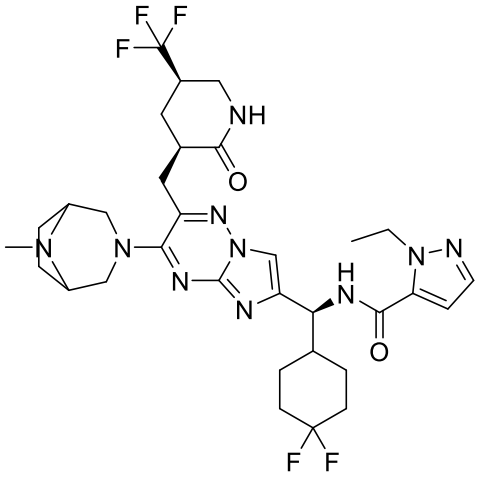
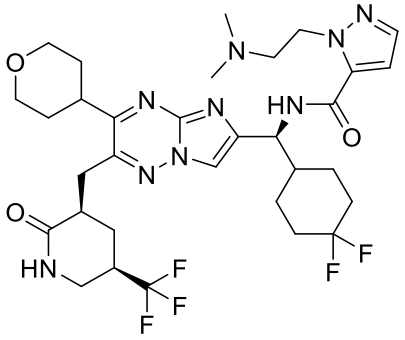
Estructura
 **340** m/z = 714,3
 **341** m/z = 762,4
 **342** m/z = 680,5
 **343** m/z = 666,5

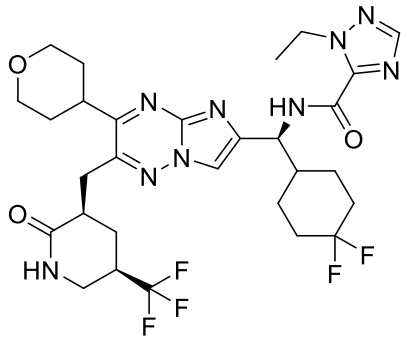
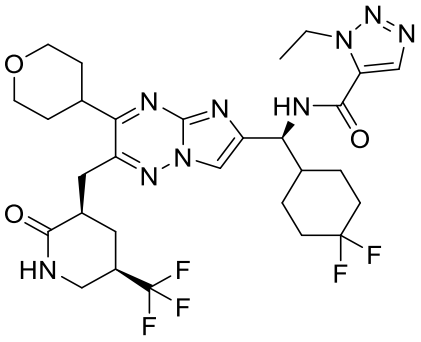
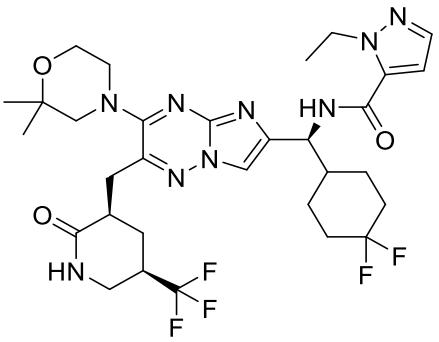
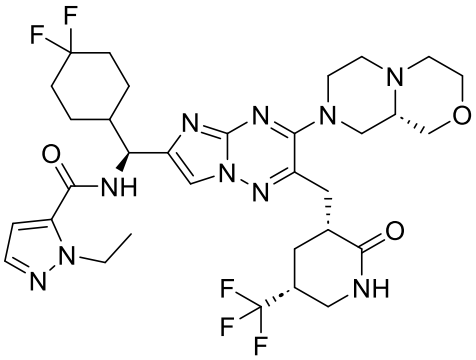
Estructura	
	**344** m/z = 678,3
	**345** m/z = 702,3
	**346** m/z = 692,4
	**347** m/z = 692,4

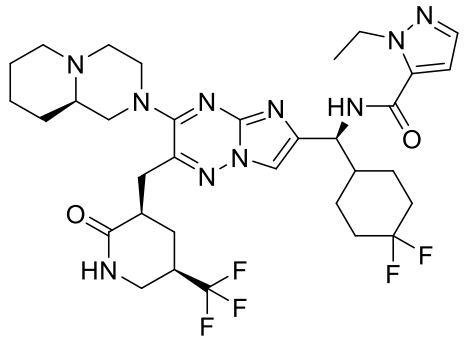
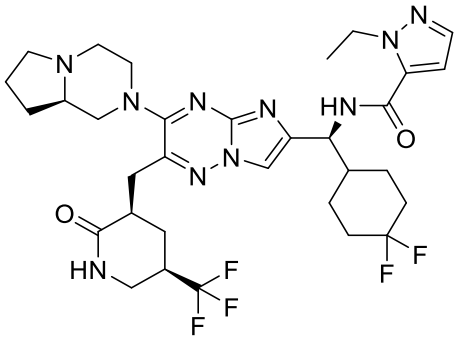
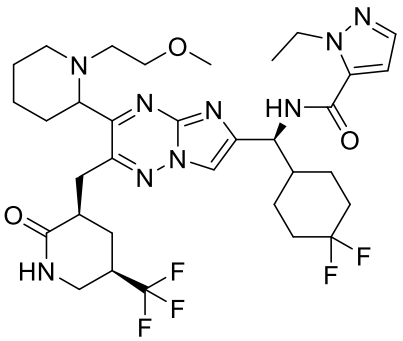
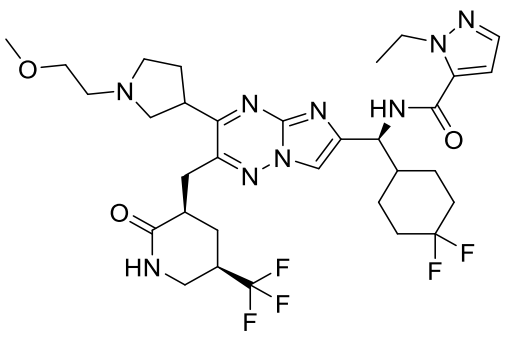
Estructura	
	**348** m/z = 714,3
	**349** m/z = 682,3
	**350** m/z = 682,4
	**351** m/z = 696,4

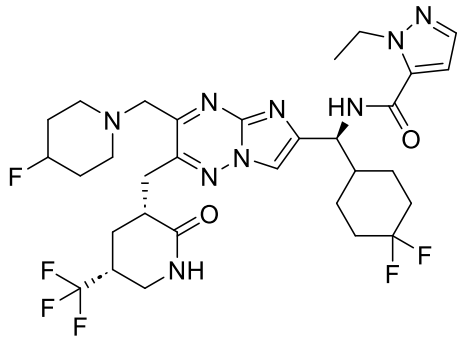
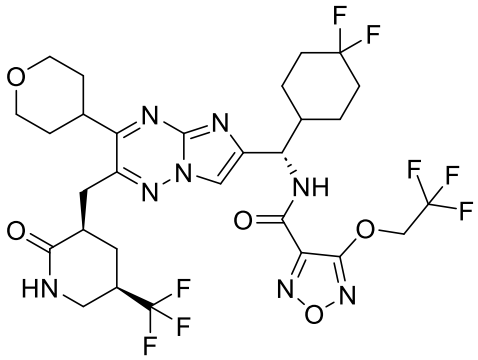
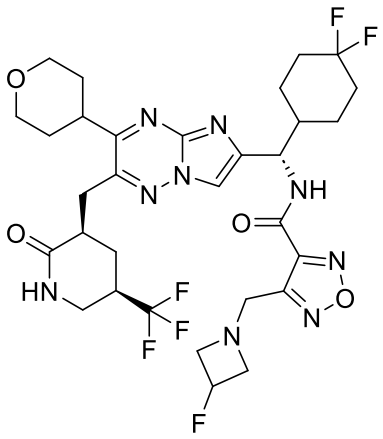
Estructura
 **352** m/z = 763,3
 **353** m/z = 654,4
 **354** m/z = 708,4
 **355** m/z = 694,5

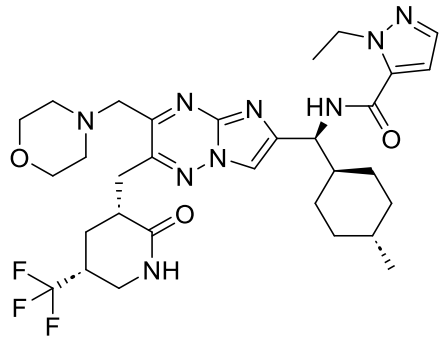
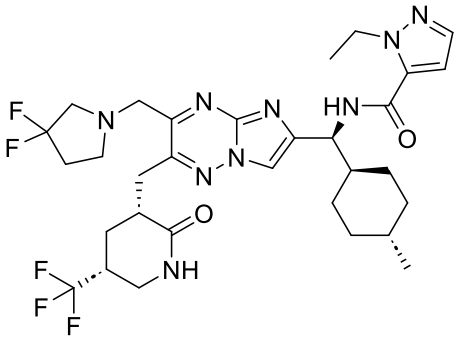
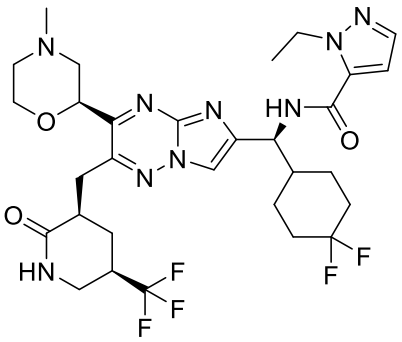
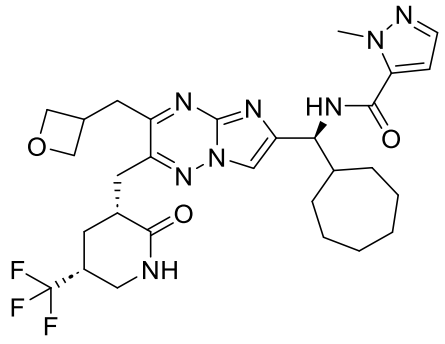
Estructura
 **356** m/z = 652,4
 **357** m/z = 693,6
 **358** m/z = 689,3
 **359** m/z = 682,3

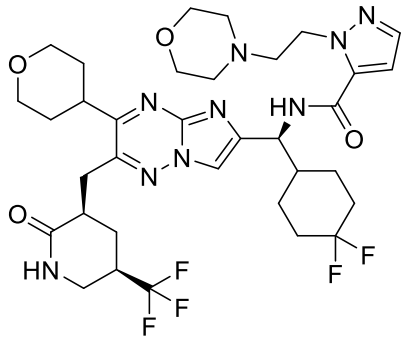
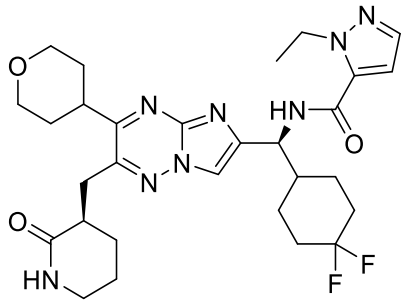
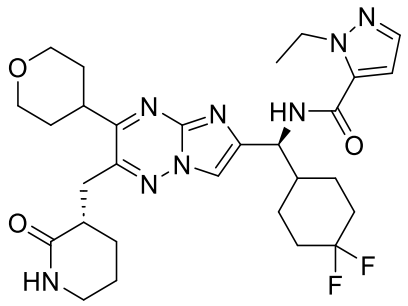
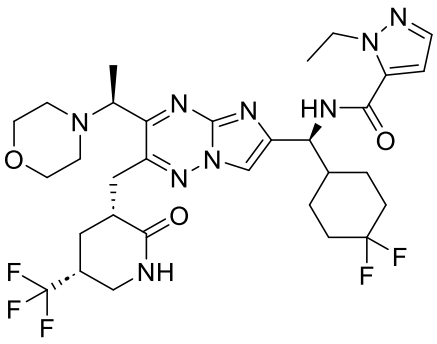
Estructura
 **360** m/z = 679,3
 **361** m/z = 693,2
 **362** m/z = 696,3

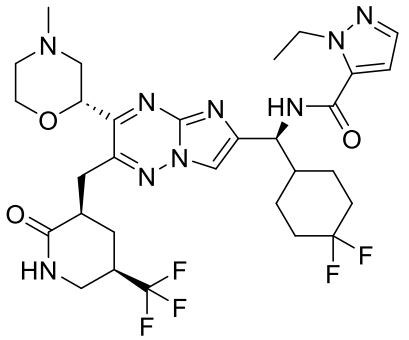
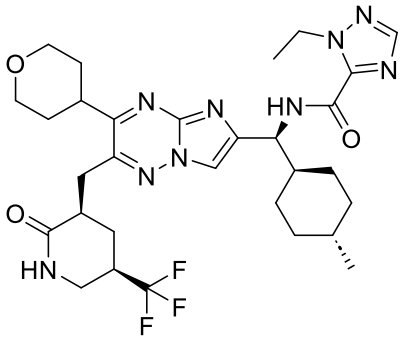
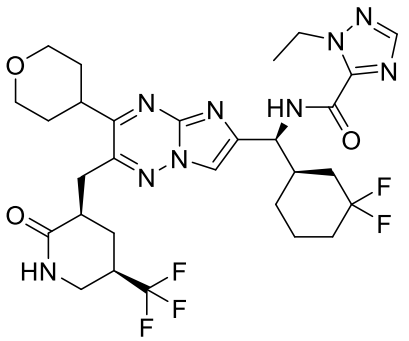
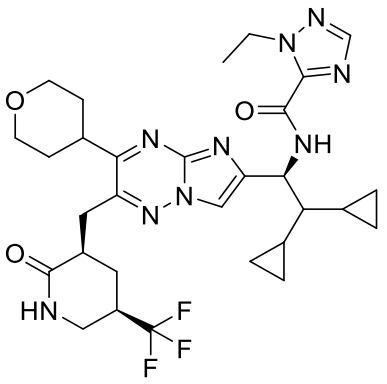
Estructura
 **363** m/z = 654,3
 **364** m/z = 654,4
 **365** m/z = 682,3
 **366** m/z = 709,4

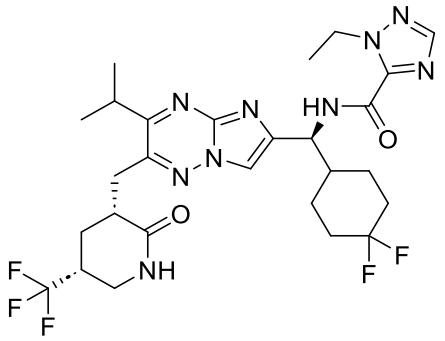
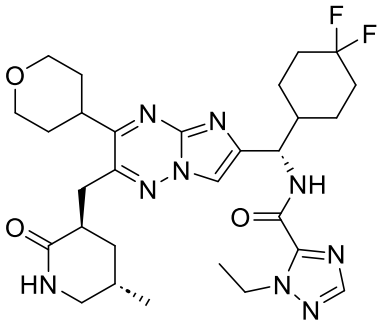
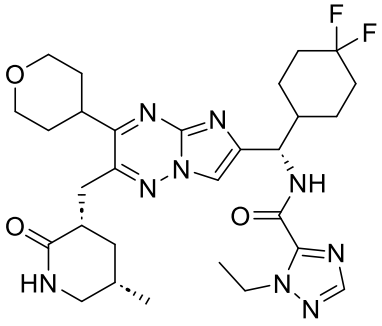
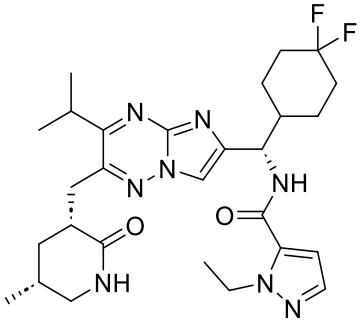
Estructura
 **367** m/z = 707,4
 **368** m/z = 693,4
 **369** m/z = 710,4
 **370** m/z = 696,4

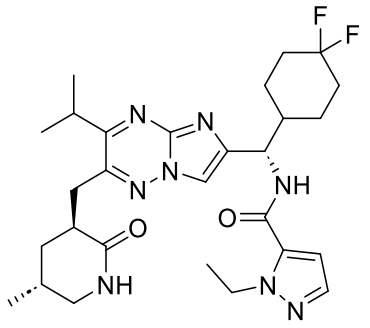
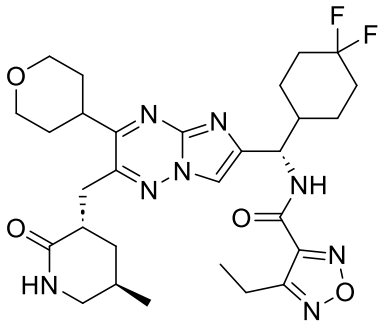
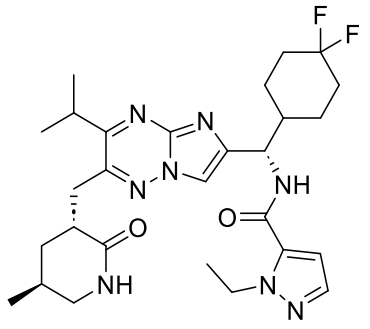
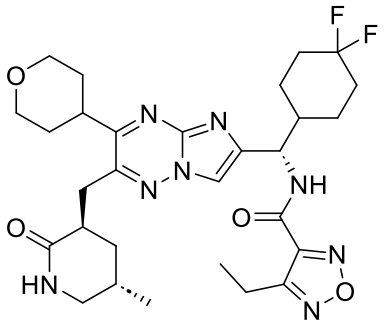
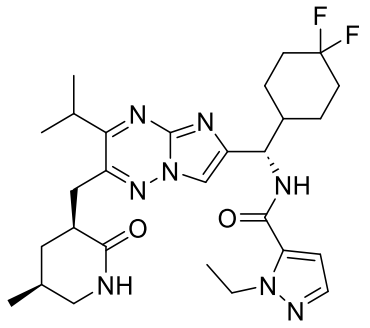
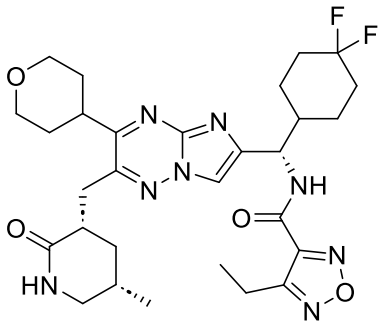
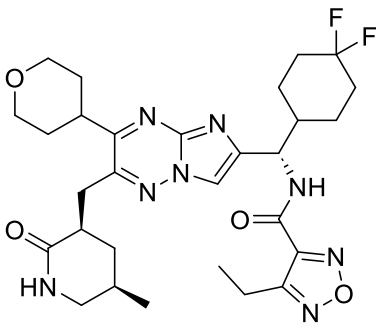
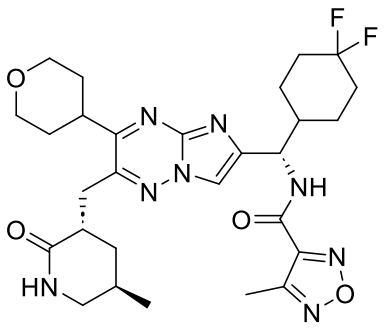
Estructura
 **371** m/z = 684,4
 **372** m/z = 725,3
 **373** m/z = 714,4

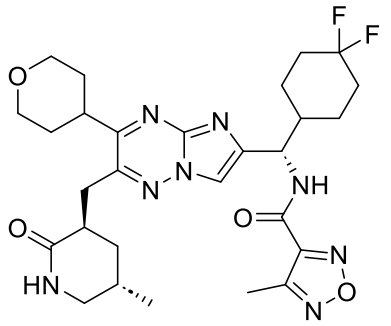
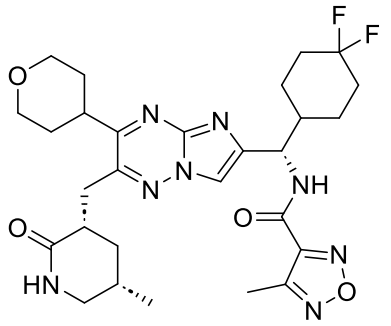
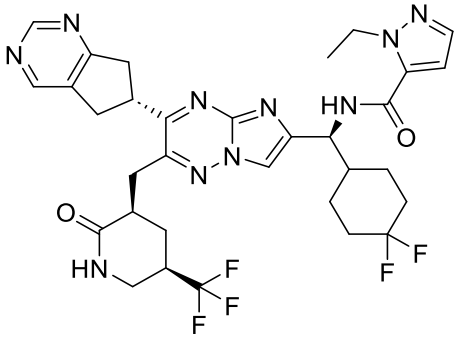
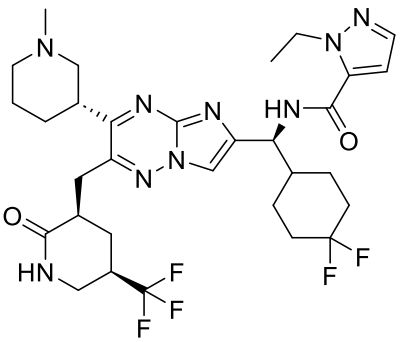
Estructura
 **374** m/z = 646,5
 **375** m/z = 666,4
 **376** m/z = 668,3
 **377** m/z = 603,3

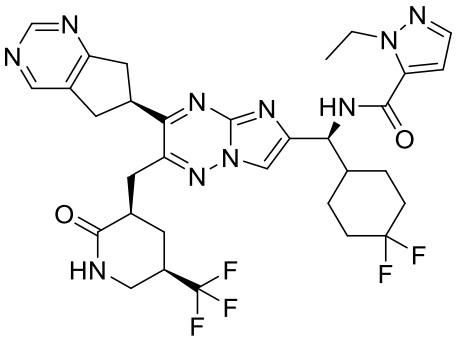
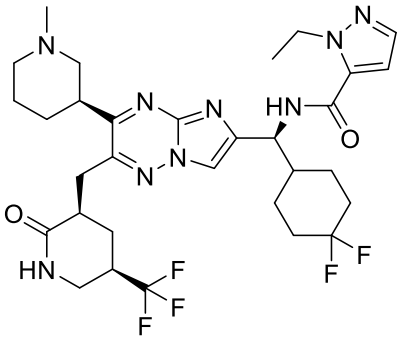
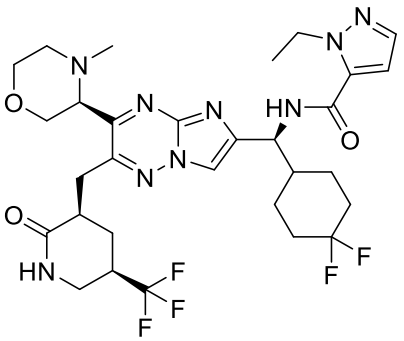
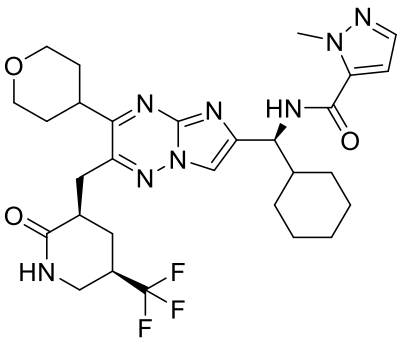
Estructura
 **378** m/z = 738,5
 **379** m/z = 585,4
 **380** m/z = 585,4
 **381** m/z = 682,4

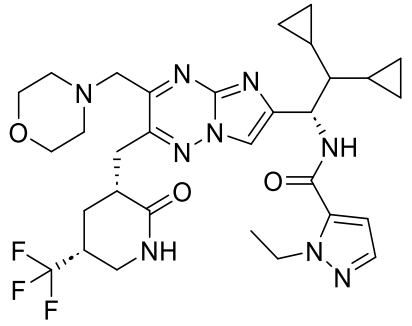
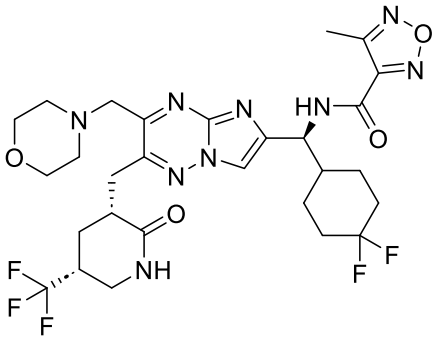
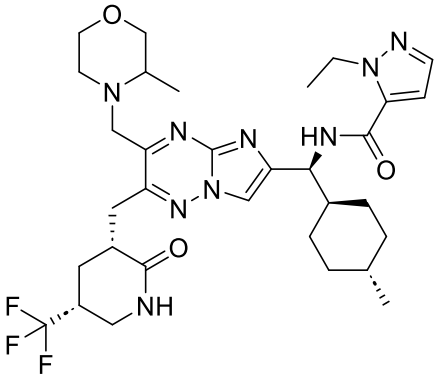
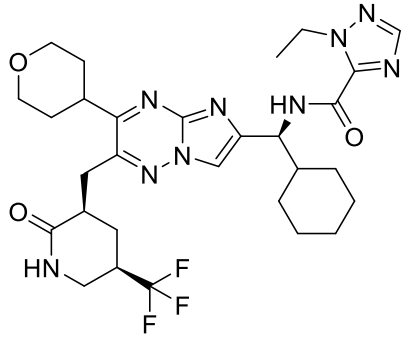
Estructura	
	**382** m/z = 668,3
	**383** m/z = 632,4
	**384** m/z = 654,3
	**385** m/z = 630,4

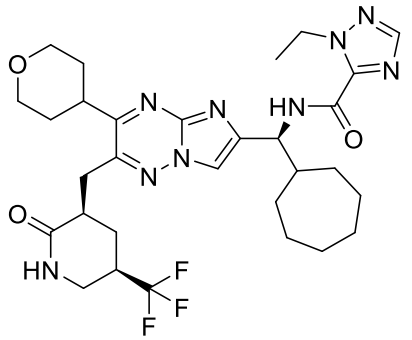
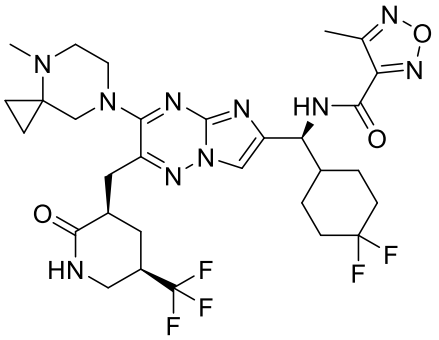
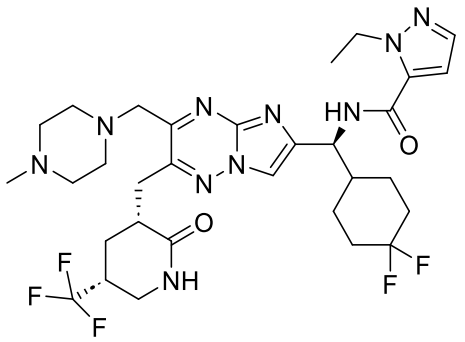
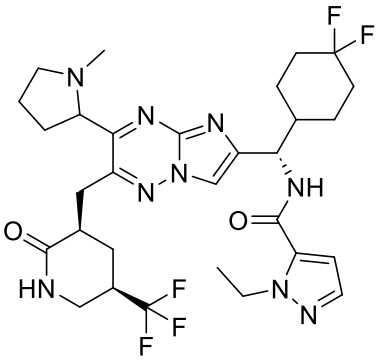
Estructura	
	**386** m/z = 612,3
	**387** m/z = 600,4
	**388** m/z = 600,4
	**389** m/z = 557,3

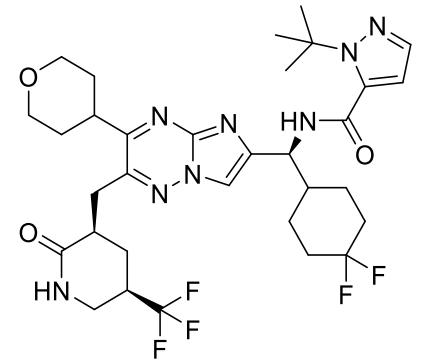
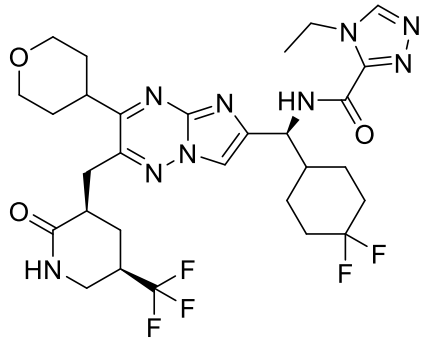
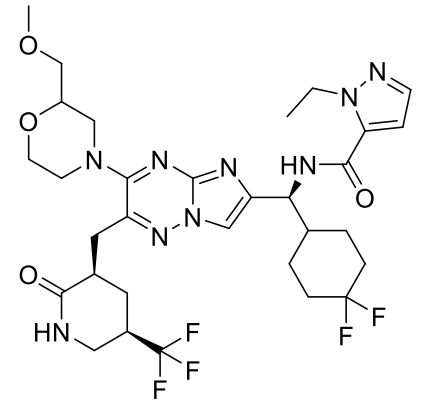
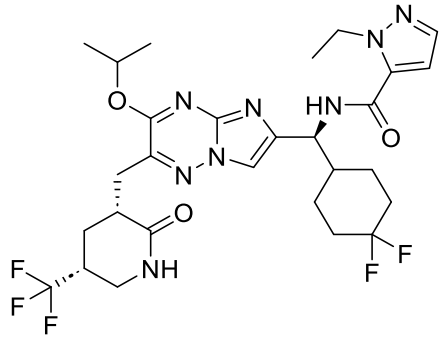
Estructura	Estructura
 **390** m/z = 557,3	 **394** m/z = 601,3
 **391** m/z = 557,4	 **395** m/z = 601,6
 **392** m/z = 557,4	 **396** m/z = 601,4
 **393** m/z = 601,3	 **397** m/z = 587,4

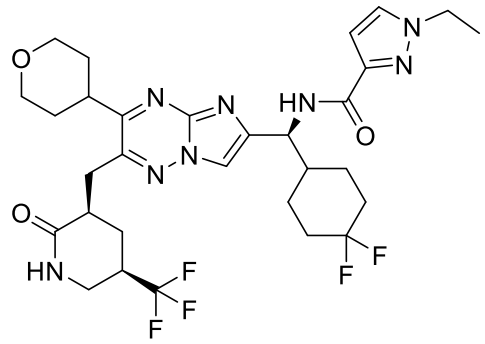
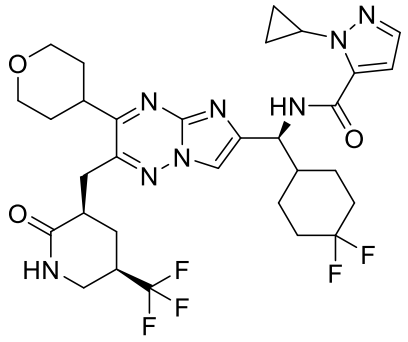
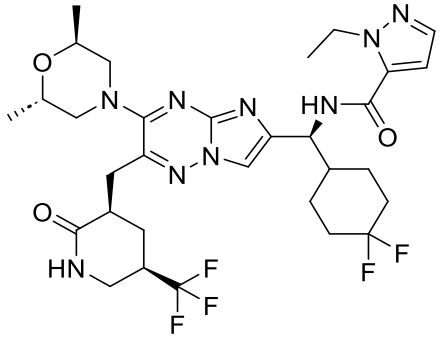
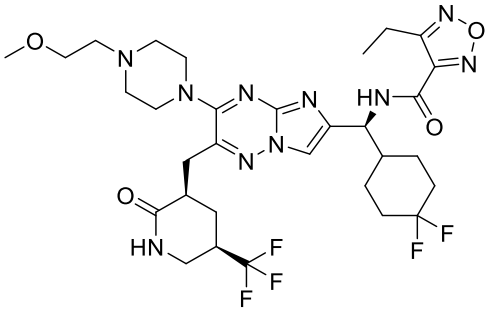
Estructura	
	**398** m/z = 587,4
	**399** m/z = 587,4
	**400** m/z = 687,4
	**401** m/z = 666,4

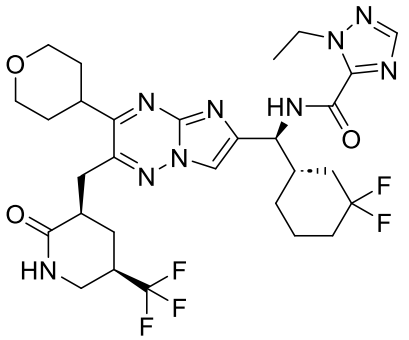
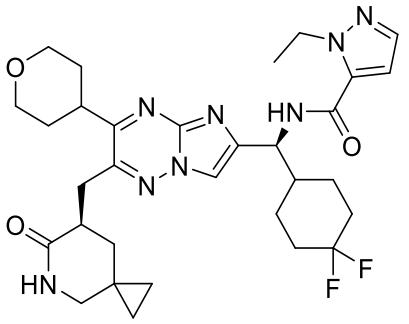
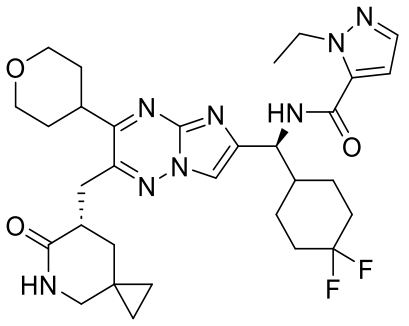
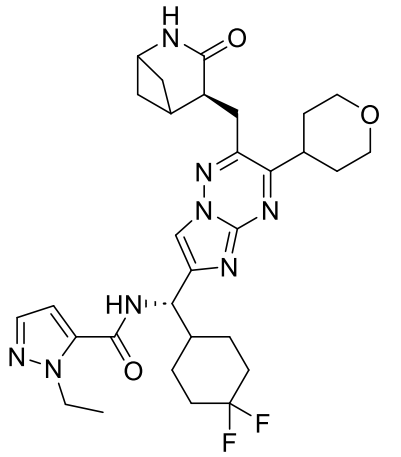
Estructura	
	**402** m/z = 687,4
	**403** m/z = 666,4
	**404** m/z = 668,4
	**405** m/z = 603,4

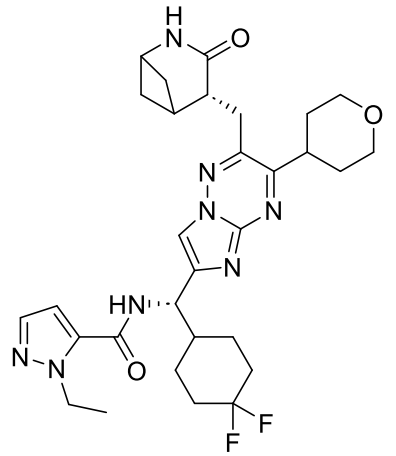
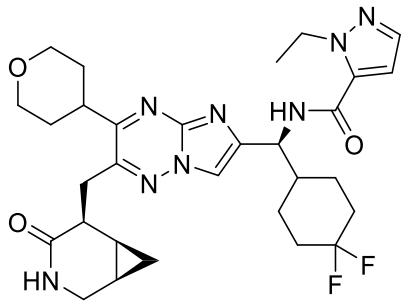
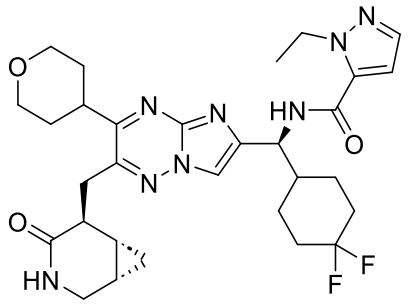
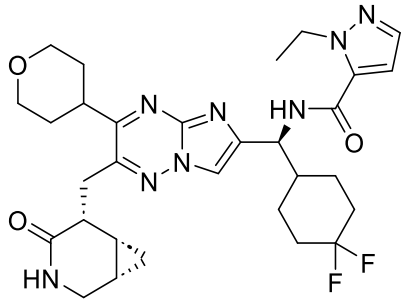
Estructura
 **406** m/z = 644,3
 **407** m/z = 656,2
 **408** m/z = 660,5
 **409** m/z = 618,4

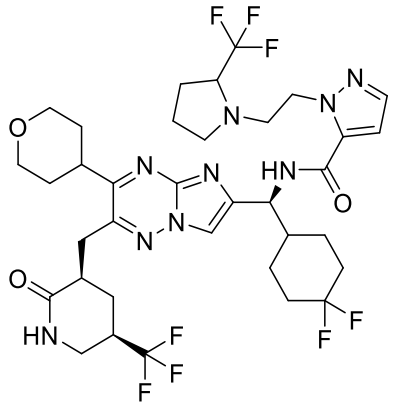
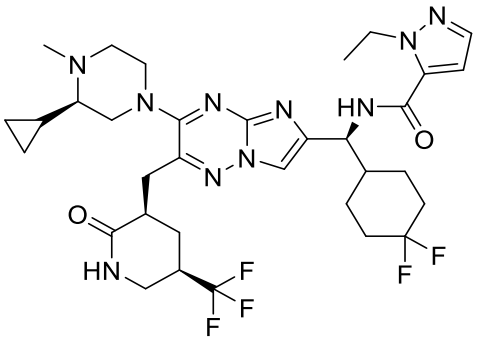
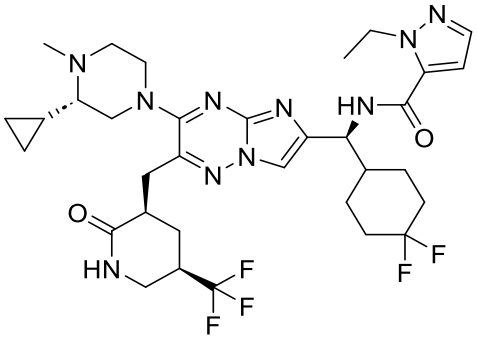
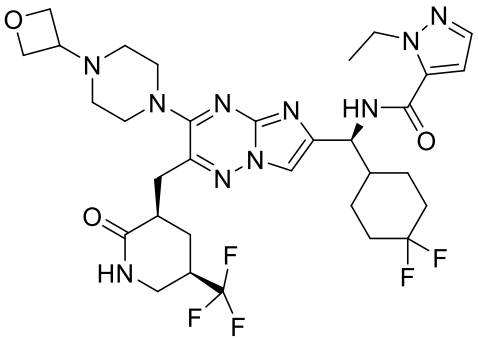
Estructura
 **410** m/z = 632,3
 **411** m/z = 681,3
 **412** m/z = 681,6
 **413** m/z = 652,3

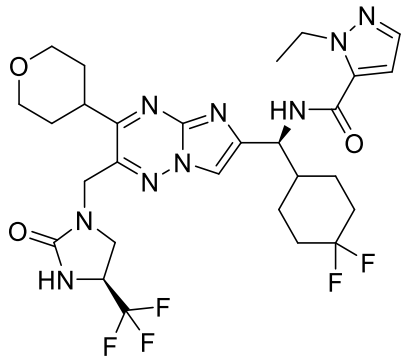
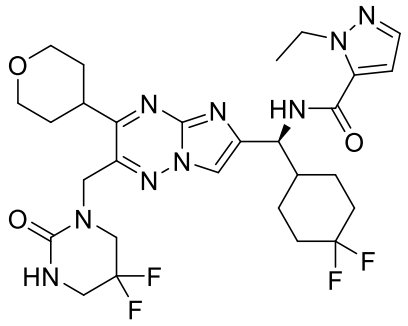
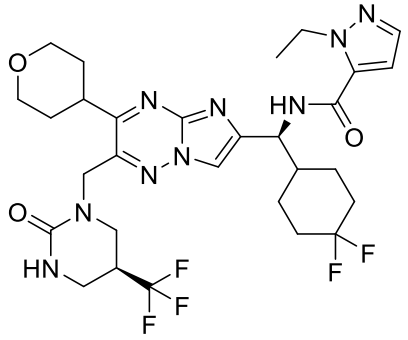
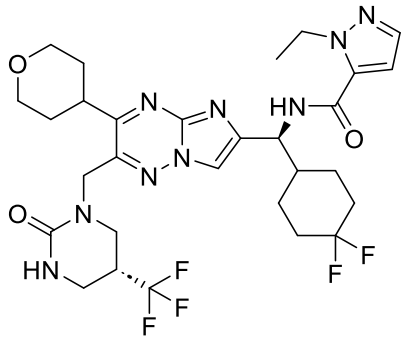
Estructura	
	**414** m/z = 681,4
	**415** m/z = 654,2
	**416** m/z = 698,3
	**417** m/z = 627,3

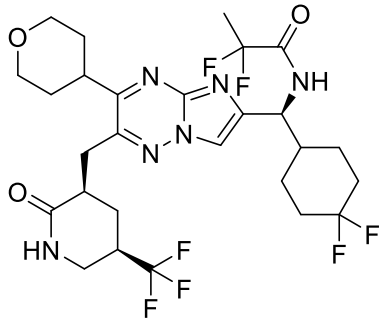
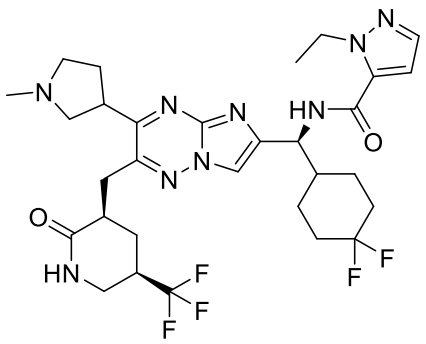
Estructura	
	**418** m/z = 653,3
	**419** m/z = 665,3
	**420** m/z = 682,3
	**421** m/z = 713,5

Estructura
 **422** m/z = 654,3
 **423** m/z = 611,5
 **424** m/z = 611,4
 **425** m/z = 597,4

Estructura
 **426** m/z = 597,5
 **427** m/z = 597,3
 **428** m/z = 597,4
 **429** m/z = 597,3

Estructura
 **430** m/z = 790,2
 **431** m/z = 707,3
 **432** m/z = 707,3
 **433** m/z = 709,4

Estructura
 **434** m/z = 640,5
 **435** m/z = 622,4
 **436** m/z = 654,4
 **437** m/z = 654,4

Estructura	Estructura
	
438	**439**
m/z = 623,2	m/z = 652,4

Ejemplo 314: Ensayo de células IL-17A/A HEK-Blue

La línea celular reportera IL-17A HEK-Blue (Fisher núm. NC1408637) se usó para los ensayos de inhibición de IL-17A/A a base de células. Las células se cultivaron y prepararon para ensayos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Esta línea celular consiste en células HEK 293 que se diseñaron para expresar IL-17RA, IL-17RC y la molécula adaptadora Act1, cuya combinación, cuando es estimulada por IL-17A/a o IL17A/F activa un promotor NFαB y dirige la expresión del gen recombinante de Fosfatasa alcalina segregada (SEAP). Después, se añade medio de las células a un reactivo de desarrollo (Sustrato Quanti-Blue, Fisher núm. NC9711613) y se lee en A_{630}.

Los compuestos se dispensaron en DMSO a una placa de cultivo de tejido de 384 pocillos transparente vacía en una titulación que varía de 10 µM a 27 pM, con DMSO añadido

a cada pocillo hasta una concentración final de 0,1 %. Después, las células se añadieron a la placa (45 µl/pocillo a una concentración de 280,000 células/ml). IL17A/A (Genscript núm. Z03228) o IL17A/F (R&D Systems) se añadió a la placa hasta obtener una concentración final de 5 ng/ml y un volumen final de pocillo de 50 µl. Después, se incubaron las células, compuesto e IL-17A/A o IL17A/F durante 20 horas antes de eliminar el medio para el análisis de SEAP. Después, la curva de inhibición resultante se analizó mediante el protocolo de cribado de ajuste de 4 parámetros integrado a Dotmatics para generar valores de IC_{50}.

La Tabla 2 incluye valores de IC_{50} para la inhibición de IL-17A/A e IL-17A/F de compuestos seleccionados; con compuestos que tienen una IC_{50} de **A**<100 nM; **B** 100-1000 nM; y **C**>1000 nM.

Tabla 2: Datos de inhibición de IL-17 A/A e IL-17 A/F para compuestos seleccionados

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
1	A	C
2	B	C
3	B	C
4	A	C
5	B	C
6	A	C
7	B	C
8	B	C
9	A	C
10	B	C

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
11	B	C
12	A	C
13	A	C
14	B	
15	B	C
16	B	C
17	A	B
18	A	C
19	B	C
20	A	C

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
21	A	C
22	A	B
23	A	C
24	B	C
25	B	C
26	A	C
27	A	C
28	B	C
29	A	C
30	A	C
31	B	C
32	B	C
33	B	C
34	A	C
35	B	C
36	B	C
37	A	C
38	B	C
39	A	C
40	B	C
41	B	C
42	B	C
43	A	C
44	A	C
45	B	C
46	A	B
47	A	C
48	A	B
49	A	C
50	B	C
51	B	C
52	B	
53	B	C
54	A	B
55	A	B
56	A	C
57	A	C
58	A	B
59	A	C

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
60	A	C
61	A	B
62	A	B
63	B	C
64	A	C
65	A	C
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	B
70	A	A
71	A	B
72	A	B
73	A	B
74	A	B
75	A	B
76	B	C
77	A	C
78	A	A
79	A	B
80	A	C
81	A	B
82	A	C
83	A	B
84	A	B
85	B	C
86	A	B
87	A	B
88	A	B
89	A	C
90	A	B
91	A	B
92	A	B
93	A	B
94	A	B
95	A	B
96	A	B
97	A	C
98	A	A

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
99	A	C
100	A	A
101	A	B
102	A	A
103	A	B
104	A	A
105	A	B
106	A	C
107	A	B
108	A	A
109	A	B
110	A	B
111	A	B
112	A	B
113	A	B
114	A	C
115	A	C
116	A	C
117	A	B
118	B	C
119	A	B
120	B	C
121	A	A
122	A	A
123	A	B
124	A	B
125	A	C
126	A	B
127	A	B
128	A	B
129	A	B
130	A	C
131	A	C
132	A	B
133	A	B
134	A	C
135	A	C
136	A	C
137	A	B

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
138	A	A
139	A	A
140	A	B
141	A	A
142	A	C
143	A	B
144	A	B
145	A	B
146	A	B
147	A	B
148	A	C
149	A	B
150	A	B
151	A	B
152	A	B
153	A	B
154	A	C
155	A	B
156	A	C
157	A	A
158	A	B
159	A	C
160	A	B
161	A	C
162	A	B
163	A	B
164	A	B
165	A	B
166	A	B
167	A	B
168	A	B
169	A	C
170	A	B
171	A	B
172	A	B
173	B	C
174	A	B
175	A	B
176	A	A

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
177	A	B
178	A	C
179	A	A
180	B	C
181	A	C
182	A	A
183	A	B
184	A	C
185	A	B
186	A	B
187	A	B
188	A	B
189	A	B
190	A	C
191	A	B
192	A	B
193	A	B
194	A	B
195	B	C
196	A	A
197	A	C
198	A	B
200	A	B
201	A	B
202	B	
203	A	A
204	A	B
205	A	A
206	A	B
207	A	B
208	A	B
209	A	C
210	A	B
211	A	A
212	A	B
213	A	B
214	A	B
215	A	B
216	A	B

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
217	A	C
218	A	A
219	A	B
220	A	B
221	A	B
222	A	C
223	A	B
224	A	B
225	A	B
226	A	C
227	A	B
228	A	C
229	A	C
230	B	C
231	A	B
232	A	B
233	A	B
234	A	B
235	B	C
236	A	B
237	A	B
238	B	B
239	B	C
240	B	B
241	A	A
242	A	B
243	A	C
244	A	B
245	A	B
246	B	C
247	A	B
248	A	C
249	A	B
250	A	B
251	A	C
252	A	B
253	A	B
254	A	B
255	A	B

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
256	A	B
257	A	B
258	A	B
259	A	A
260	A	B
261	A	B
262	A	B
263	A	C
264	A	B
265	A	C
266	A	C
267	A	B
268	A	B
269	A	C
270	A	C
271	A	B
272	A	A
273	A	C
274	A	C
275	A	C
276	A	B
277	A	B
278	A	B
279	A	C
280	A	C
281	A	B
282	A	A
283	A	B
284	B	C
285	B	C
286	B	C
287	B	C
288	A	C
289	A	A
290	A	A
291	A	C
292	A	C
293	A	A
294	A	A

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
295	A	C
296	A	B
297	A	B
298	A	A
299	B	C
300	B	C
301	A	C
302	A	C
303	A	C
304	A	C
305	A	A
306	A	B
307	A	A
308	A	B
309	A	B
310	A	B
311	A	C
312	A	C
313	A	C
314	A	C
315	A	C
316	B	C
317	B	C
318	A	C
319	A	C
320	A	B
321	A	B
322	A	B
323	A	C
324	B	C
325	B	C
326	A	B
327	A	C
328	A	B
329	A	B
330	A	B
331	A	B
332	A	C
333	A	C

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
334	A	B
335	A	B
336	A	B
337	A	C
338	A	C
339	B	C
340	A	C
341	A	C
342	B	C
343	A	C
344	B	C
345	A	C
346	A	C
347	A	C
348	A	B
349	A	C
350	A	B
351	A	C
352	B	C
353	A	C
354	B	C
355	B	C
356	A	B
357	A	B
358	A	B
359	A	B
360	B	B
361	A	B
362	B	C
363	A	C
364	A	C
365	A	B
366	A	A
367	A	A
368	A	B
369	B	C
370	B	C
371	A	B
372	A	B

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
373	A	B
374	A	B
375	A	B
376	A	C
377	A	B
378	A	C
379	A	C
380	A	C
381	B	C
382	A	C
383	A	B
384	A	C
385	A	C
386	A	C
387	B	C
388	A	C
389	B	C
390	A	B
391	A	C
392	A	C
393	B	C
394	A	C
395	A	C
396	A	C
397	A	C
398	B	C
399	A	C
400	A	B
401	B	C
402	A	B
403	A	C
404	B	C
405	A	B
406	A	B
407	B	C
408	A	A
409	A	C
410	A	B
411	A	C

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
412	B	C
413	B	C
414	A	C
415	B	C
416	A	B
417	A	C
418	A	C
419	A	B
420	A	B
421	A	C
422	A	B
423	A	C
424	A	B
425	B	C
426	A	C

Compuesto núm.	HEK-Blue IL17AA	HEK-Blue IL17AF
427	B	C
428	A	C
429	B	C
430	A	B
431	A	B
432	A	B
433	A	B
434	B	C
435	B	C
436	B	C
437	B	C
438	B	
439	B	C

Los datos proporcionados en la Tabla 2 demuestran que los compuestos identificados en la Tabla 2 inhiben la señalización mediada por IL-17A/A y/o IL-17 A/F en el ensayo de células HEK-Blue como se describe en el Ejemplo 314.

Ejemplo 315: Biodisponibilidad oral en ratón

El compuesto de prueba se administra a ratones C57BL/6J por vía intravenosa (IV) a 1 mg/kg u oralmente (PO) a 10 mg/kg usando vehículos compuestos por DMA al 10 %, polietilenglicol 400 al 70 %, y agua purificada al 20 %; o DMA al 10 %, polietilenglicol 400 al 50 %, y agua purificada al 40 %. Las recolección de sangre en serie ocurren a las 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración de la dosis de bolo IV, y 0,25, 0,5, 1, 2,

4, 8 y 24 horas después de la administración de la dosis oral. Las muestras de sangre se tratan con anticoagulante de EDTA. El plasma se aísla mediante centrifugación y se almacena a -70 °C hasta el análisis por LC-MS/MS. La concentración del artículo de prueba se determina en plasma y se carga en el sistema Phoenix WinNonlin, donde se usa el análisis no compartimental para calcular el área bajo la curva (AUC) para los brazos IV y PO. La biodisponibilidad (% F) se calcula mediante la siguiente ecuación,

$$\%F = (AUC_{PO} \times Dose_{IV})/(AUC_{IV} \times Dose_{PO}) \times 100$$

La Tabla 3 indica la biodisponibilidad oral de los compuestos seleccionados.

Tabla 3. Biodisponibilidad oral de ratón (% F) a 10 mg/kg de compuestos seleccionados

Compuesto núm.	**% F (Ratón)**
56	87 %
69	40 %
70	45 %
204	27 %
75	58 %
88	69 %
122	51 %
148	91 %
153	43 %
229	83 %

Los datos proporcionados en la Tabla 3 ilustran la biodisponibilidad oral farmacológicamente ventajosa de los compuestos de la invención.