COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE WRN

CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación proporciona compuestos heterocíclicos, así como sus composiciones farmacéuticas, que modulan la actividad de la helicasa del síndrome de Werner (WRN) y son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con WRN.

ANTECEDENTES

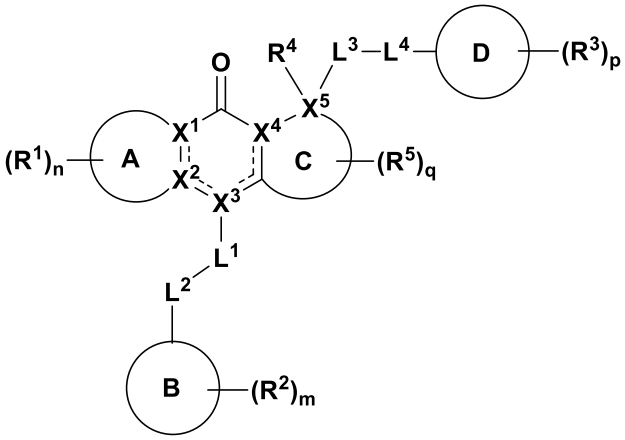
La inestabilidad del genoma es una característica distintiva de las células cancerosas. La reparación defectuosa de las lesiones del ADN que surgen de procesos celulares normales, como la replicación o las agresiones externas, predispone fuertemente a las células a la transformación maligna. Un mecanismo implicado en el mantenimiento de la estabilidad del genoma es la reparación de errores de coincidencia del ADN (MMR, por su sigla en inglés), que identifica y corrige errores en los errores de coincidencia de pares de bases del ADN o en pequeñas inserciones o eliminaciones. Las mutaciones somáticas o de la línea germinal en genes que codifican proteínas MMR o su silenciamiento se asocian con una alta inestabilidad del genoma, particularmente en regiones de ADN altamente repetitivo, como las repeticiones TA, también llamadas microsatélites. El fenómeno caracterizado por la expansión de estas repeticiones resultantes de una MMR defectuosa se denomina inestabilidad de microsatélites (MSI, por su sigla en inglés). Los subconjuntos de muchos tipos de cáncer, incluidos el de colon, ovario, endometrio y gástrico, presentan MSI alta (MSI-H, por su sigla en inglés) o MMR defectuoso (dMMR) y pueden detectarse clínicamente utilizó técnicas de diagnóstico apropiadas (Bonneville et al. *JCO Precision Oncology*, **2017**, 1, 1-15).

El gen WRN del síndrome de Werner codifica una proteína multifuncional de la familia RECQ de ADN helicasas que también alberga un dominio de nucleasa. WRN

cataliza el desenrollado y la eliminación de estructuras anormales del ADN, promoviendo así la reparación del ADN dañado. Los análisis de los cribados CRISPR genómicas funcionales revelaron que las líneas celulares cancerosas caracterizadas por MSI fueron inhibidas selectivamente por el agotamiento de WRN en comparación con las líneas celulares estables de MS (MSS), lo que indica una interacción letal sintética entre las líneas celulares WRN y MSI. La pérdida de WRN se asoció con mayores signos de daño en el ADN que indujeron la detención del ciclo celular y la apoptosis (Behan et al. *Nature*, **2019**, 568, 511-516; Chan et al. *Nature*, **2019**, 568, 551-556; Lieb et al. *Elife*, **2019**, 8: e43333). Se demostró que la actividad helicasa/ATPasa de WRN es esencial para la capacidad de WRN de rescatar el fenotipo letal de eliminación de WRN (Kategaya et al. *iScience*, **2019**, 13, 488-497). Estos experimentos de reconstitución son consistentes con los datos que muestran que la helicasa WRN es necesaria para desenrollar estructuras secundarias anormales formadas a partir de repeticiones TA a gran escala en líneas celulares MSI (Wietmarschen et al. *Nature*, **2020**, 586, 292-298). En ausencia de actividad de helicasa WRN, estas repeticiones son susceptibles al ataque de nucleasas que pueden provocar la destrucción de los cromosomas y provocar la muerte celular. Por lo tanto, dirigirse selectivamente a WRN e inhibir específicamente la función helicasa/ATPasa podría tener un beneficio terapéutico en tumores caracterizados por MSI-H o dMMR.

COMPENDIO

La presente divulgación proporciona, *entre otros*, compuestos de Fórmula I:



I

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

La presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación proporciona además métodos de inhibición de la actividad del WRN, que comprenden el contacto del WRN con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

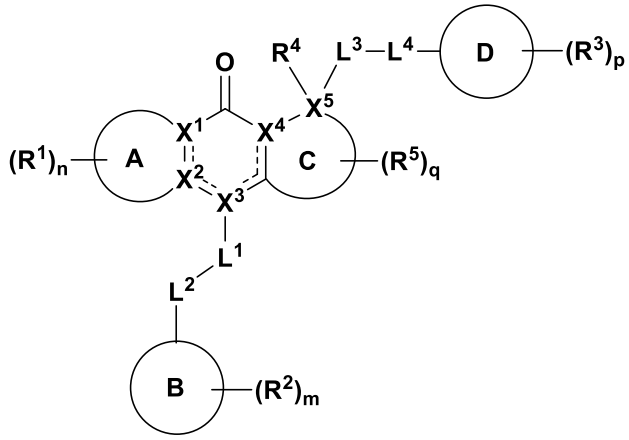
La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con WRN en un paciente administryo al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción proporciona además un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

El anillo C es cicloalquilo C_{5-10}, heterocicloalquilo de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

El anillo D es cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

L^1, L^2, L^3, y L^4 cada uno se selecciona independientemente entre un enlace, alquileno $C_{1-6,}$ haloalquileno C_{1-6}, cicloalquileno C_{3-7}, heterocicloalquileno de 4-7 miembros, fenileno, heteroarileno de 5-6 miembros, -cicloalquileno C_{3-7}-alquilo C_{1-4}-, -(heterocicloalquileno de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}-, -fenileno-alquilo C_{1-4}-, -(heteroarileno de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}-, -O-, -N(R^L)-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -N(R^L)C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)O-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S(O)(=NR^L)-, -$S(O)_2$N(R^L)-, y -N(R^L)$S(O)_2$N(R^L)-, en donde el alquileno $C_{1-6,}$ haloalquileno C_{1-6}, cicloalquileno C_{3-7}, heterocicloalquileno de 4-7 miembros, fenileno, heteroarileno de 5-6 miembros, cicloalquileno C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquileno de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, -

fenileno-alquilo C_{1-4}, y (heteroarileno de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4} de L^1, L^2, L^3, y L^4 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

en donde uno de L^1 y L^2 no es un enlace;

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

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -$NR^{c1}R^{d1}$, -NO_2, -$C(O)R^{b1}$, -$C(O)OR^{a1}$, -$C(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$C(O)NR^{c1}(OR^{a1})$, -$OC(O)R^{a1}$, -$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$OC(O)OR^{a1}$, -$OS(O)_2R^{b1}$, -$OS(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, -$NR^{c1}C(O)R^{a1}$, -$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, -$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, -$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, -$NR^{c1}OR^{a1}$, -$NR^{c1}S(O)R^{b1}$, -$NR^{c1}S(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$S(O)R^{b1}$, -$S(O)_2R^{b1}$, -$S(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, -$C(=NR^{e1})R^{a1}$, -$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, -$NR^{c1}C(=NR^{e1})R^{a1}$, -$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, -$NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, -$NR^{c1}S(O)(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, -$OS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, -$S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, -$S(O)(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, -$C(O)NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, -$C(O)NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, -$S(O)_2NR^{c1}C(O)R^{b1}$, -$NR^{c1}S(O)NR^{c1}C(O)R^{b1}$, y -$P(O)R^{f1}R^{g1}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^1 están cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-

alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{b1} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b1} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{e1} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f1} y R^{g1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi

C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, $-OR^{a1A}$, $-SR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{a1A}$, $-C(O)OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}(OR^{a1A})$, $-OC(O)R^{a1A}$, $-OC(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-OC(O)OR^{a1A}$, $-OS(O)_2R^{b1A}$, $-OS(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)R^{a1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}S(O)_2R^{b1A}$, $-NR^{c1A}S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}S(O)R^{b1A}$, $-NR^{c1A}S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(=NR^{e1A})R^{a1A}$, $-C(=NR^{e1A})NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(=NR^{e1A})R^{a1A}$, $-NR^{c1A}C(=NR^{e1A})NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-NR^{c1A}S(O)(=NR^{e1A})NR^{c1A}R^{d1A}$, $-OS(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}S(O)_2R^{b1A}$, $-C(O)NR^{c1A}S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}C(O)R^{b1A}$, $-NR^{c1A}S(O)NR^{c1A}C(O)R^{b1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a1A}, R^{c1A} y R^{d1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{a1A}, R^{c1A} y R^{d1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c1A} y R^{d1A} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes de R^G seleccionados independientemente;

cada R^{b1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{e1A} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f1A} y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10

miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^2 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -alquilo C_{1-4}, -CN, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-NR^{c2}R^{d2}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $-C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $-OC(O)R^{a2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $-OC(O)OR^{a2}$, $-OS(O)_2R^{b2}$, $-OS(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $-NR^{c2}C(O)R^{a2}$, $-NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $-NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $-NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $-NR^{c2}OR^{a2}$, $-NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $-NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $-S(O)R^{b2}$, $-S(O)_2R^{b2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $-C(=NR^{e2})R^{a2}$, $-C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $-NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{a2}$, $-NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $-NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $-OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-S(O)(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $-C(O)NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $-C(O)NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $-S(O)_2NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $-NR^{c2}S(O)NR^{c2}C(O)R^{b2}$, y $-P(O)R^{f2}R^{g2}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^2 están cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

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

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

cada R^{b2} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b2} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente;

cada R^{e2} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

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

cada R^{2A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-

alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, -OR^{a2A}, -SR^{a2A}, -$NR^{c2A}R^{d2A}$, -NO_2, -$C(O)R^{a2A}$, -$C(O)OR^{a2A}$, -$C(O)NR^{c2A}R^{d2A}$, -$C(O)NR^{c2A}(OR^{a2A})$, -$OC(O)R^{a2A}$, -$OC(O)NR^{c2A}R^{d2A}$, -$OC(O)OR^{a2A}$, -$OS(O)_2R^{b2A}$, -$OS(O)_2NR^{c2A}R^{d2A}$, -$NR^{c2A}C(O)R^{a2A}$, -$NR^{c2A}C(O)OR^{a2A}$, -$NR^{c2A}C(O)NR^{c2A}R^{d2A}$, -$NR^{c2A}S(O)_2R^{b2A}$, -$NR^{c2A}S(O)_2NR^{c2A}R^{d2A}$, -$NR^{c2A}OR^{a2A}$, -$NR^{c2A}S(O)R^{b2A}$, -$NR^{c2A}S(O)NR^{c2A}R^{d2A}$, -$S(O)R^{b2A}$, -$S(O)_2R^{b2A}$, -$S(O)NR^{c2A}R^{d2A}$, -$S(O)_2NR^{c2A}R^{d2A}$, -$C(=NR^{e2A})R^{a2A}$, -$C(=NR^{e2A})NR^{c2A}R^{d2A}$, -$NR^{c2A}C(=NR^{e2A})R^{a2A}$, -$NR^{c2A}C(=NR^{e2A})NR^{c2A}R^{d2A}$, -$NR^{c2A}S(O)(=NR^{e2A})R^{b2A}$, -$NR^{c2A}S(O)(=NR^{e2A})NR^{c2A}R^{d2A}$, -$OS(O)(=NR^{e2A})R^{b2A}$, -$S(O)(=NR^{e2A})R^{b2A}$, -$S(O)(=NR^{e2A})NR^{c2A}R^{d2A}$, -$C(O)NR^{c2A}S(O)_2R^{b2A}$, -$C(O)NR^{c2A}S(O)_2NR^{c2A}R^{d2A}$, -$S(O)_2NR^{c2A}C(O)R^{b2A}$, -$NR^{c2A}S(O)NR^{c2A}C(O)R^{b2A}$, y -$P(O)R^{f2A}R^{g2A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{2A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a2A}, R^{c2A} y R^{d2A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{a2A}, R^{c2A} y R^{d2A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c2A} y R^{d2A} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2,

3, 4, 5, o 6 sustituyentes de R^G seleccionados independientemente;

cada R^{b2A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b2A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{e2A} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f2A} y R^{g2A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, -OR^{a3}, -SR^{a3}, -$NR^{c3}R^{d3}$, -NO_2, -$C(O)R^{a3}$, -$C(O)OR^{a3}$, -$C(O)NR^{c3}R^{d3}$, -$C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, -$OC(O)R^{a3}$, -$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, -

$OC(O)OR^{a3}$, $-OS(O)_2R^{b3}$, $-OS(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $-NR^{c3}C(O)R^{a3}$, $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $-NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $-NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $-NR^{c3}OR^{a3}$, $-NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $-NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-S(O)R^{b3}$, $-S(O)_2R^{b3}$, $-S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $-C(=NR^{e3})R^{a3}$, $-C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $-NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{a3}$, $-NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $-NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $-NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $-OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $-S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $-S(O)(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $-C(O)NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $-S(O)_2NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $-NR^{c3}S(O)NR^{c3}C(O)R^{b3}$, y $-P(O)R^{f3}R^{g3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

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

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

cada R^{b3} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b3} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{e3} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f3} y R^{g3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo $C_{2-6,}$ alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, -OR^{a3A}, -SR^{a3A}, -$NR^{c3A}R^{d3A}$, -NO_2, -$C(O)R^{a3A}$, -$C(O)OR^{a3A}$, -$C(O)NR^{c3A}R^{d3A}$, -$C(O)NR^{c3A}(OR^{a3A})$, -$OC(O)R^{a3A}$, -$OC(O)NR^{c3A}R^{d3A}$, -$OC(O)OR^{a3A}$, -$OS(O)_2R^{b3A}$, -$OS(O)_2NR^{c3A}R^{d3A}$, -$NR^{c3A}C(O)R^{a3A}$, -$NR^{c3A}C(O)OR^{a3A}$, -$NR^{c3A}C(O)NR^{c3A}R^{d3A}$, -$NR^{c3A}S(O)_2R^{b3A}$, -$NR^{c3A}S(O)_2NR^{c3A}R^{d3A}$, -$NR^{c3A}OR^{a3A}$, -$NR^{c3A}S(O)R^{b3A}$, -$NR^{c3A}S(O)NR^{c3A}R^{d3A}$, -$S(O)R^{b3A}$, -$S(O)_2R^{b3A}$, -$S(O)NR^{c3A}R^{d3A}$, -$S(O)_2NR^{c3A}R^{d3A}$, -$C(=NR^{e3A})R^{a3A}$, -$C(=NR^{e3A})NR^{c3A}R^{d3A}$, -

$NR^{c3A}C(=NR^{e3A})R^{a3A}$, $-NR^{c3A}C(=NR^{e3A})NR^{c3A}R^{d3A}$, $-NR^{c3A}S(O)(=NR^{e3A})R^{b3A}$, $-NR^{c3A}S(O)(=NR^{e3A})NR^{c3A}R^{d3A}$, $-OS(O)(=NR^{e3A})R^{b3A}$, $-S(O)(=NR^{e3A})R^{b3A}$, $-S(O)(=NR^{e3A})NR^{c3A}R^{d3A}$, $-C(O)NR^{c3A}S(O)_2R^{b3A}$, $-C(O)NR^{c3A}S(O)_2NR^{c3A}R^{d3A}$, $-S(O)_2NR^{c3A}C(O)R^{b3A}$, $-NR^{c3A}S(O)NR^{c3A}C(O)R^{b3A}$, y $-P(O)R^{f3A}R^{g3A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyente R^G seleccionado independientemente;

cada R^{a3A}, R^{c3A} y R^{d3A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{a3A}, R^{c3A} y R^{d3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

o, cualquier R^{c3A} y R^{d3A} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes de R^G seleccionados independientemente;

cada R^{b3A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10} alquilo-C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6},

alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{e3A} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f3A} y R^{g3A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

R^4 está ausente o es un grupo seleccionado entre H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7},fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{c4}R^{d4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{a4}$, $-C(O)OR^{a4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $-C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $-OC(O)R^{a4}$, $-OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $-OC(O)OR^{a4}$, $-OS(O)_2R^{b4}$, $-OS(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $-NR^{c4}C(O)R^{a4}$, $-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $-NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $-NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $-NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $-NR^{c4}OR^{a4}$, $-NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $-NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $-S(O)R^{b4}$, $-S(O)_2R^{b4}$, $-S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $-C(=NR^{e4})R^{a4}$, $-C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $-NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{a4}$, $-NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $-NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $-NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $-OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $-S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $-S(O)(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $-C(O)NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $-C(O)NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $-S(O)_2NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $-NR^{c4}S(O)NR^{c4}C(O)R^{b4}$, y $-P(O)R^{f4}R^{g4}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo

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

o, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el grupo cicloalquilo C_{3-14}y grupo heterocicloalquilo de 4-14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{a4}, R^{c4}, y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

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

cada R^{b4} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-

alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{e4} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4},(heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f4} y R^{g4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4},fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^5 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, -OR^{a5}, -SR^{a5}, -$NR^{c5}R^{d5}$, -NO_2, -$C(O)R^{a5}$, -$C(O)OR^{a5}$, -$C(O)NR^{c5}R^{d5}$, -$C(O)NR^{c5}(OR^{a5})$, -$OC(O)R^{a5}$, -$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, -$OC(O)OR^{a5}$, -$OS(O)_2R^{b5}$, -$OS(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, -$NR^{c5}C(O)R^{a5}$, -$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, -$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, -$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, -$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, -$NR^{c5}OR^{a5}$, -$NR^{c5}S(O)R^{b5}$, -$NR^{c5}S(O)NR^{c5}R^{d5}$, -$S(O)R^{b5}$, -$S(O)_2R^{b5}$, -$S(O)NR^{c5}R^{d5}$, -$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, -$C(=NR^{e5})R^{a5}$, -$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, -$NR^{c5}C(=NR^{e5})R^{a5}$, -$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, -$NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, -$NR^{c5}S(O)(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, -$OS(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, -$S(O)(=NR^{e5})R^{b5}$, -$S(O)(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, -$C(O)NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, -$C(O)NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, -$S(O)_2NR^{c5}C(O)R^{b5}$, -

$NR^{c5}S(O)NR^{c5}C(O)R^{b5}$, y $-P(O)R^{f5}R^{g5}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^5 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^Gseleccionados independientemente;

cada R^{a5}, R^{c5}, y R^{d5} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{a5}, R^{c5}, y R^{d5} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

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

cada R^{b5} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{b5} están cada

uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{e5} se selecciona independientemente entre H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4},(heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^{f5} y R^{g5} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4},(heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4};

cada R^G se selecciona independientemente entre H, OH, CN, halo, oxo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3}), (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4}), tio, alquiltio C_{1-3}, alquilsulfinilo C_{1-3}, alquilsulfonilo C_{1-3}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-3}, alcoxicarbonilo C_{1-3}, alquilcarboniloxi C_{1-3}, alquilcarbonilamino C_{1-3}, alcoxicarbonilamino C_{1-3}, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C_{1-3}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonil C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-3}, y di(alquilo C_{1-3})aminocarbonilamino.

En algunas modalidades de la modadlidad anterior, cada R^G se selecciona independientemente entre H, OH, CN, halo, oxo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4},

cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3} amino), tio, alquiltio C_{1-3}, alquilsulfinilo C_{1-3}, alquilsulfonilo C_{1-3}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-3}, alcoxicarbonilo C_{1-3}, alquilcarboniloxi C_{1-3}, alquilcarbonilamino C_{1-3}, alcoxicarbonilamino C_{1-3}, aminocarboniloxi, C_{1-3} alquilaminocarboniloxi, di(alquilo C_{1-3})aminocarboniloxi, alquilsulfonilamino C_{1-3}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonil C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-3}, y di(alquilo C_{1-3})aminocarbonilamino.

En algunas modalidades, X^1 es N.

En algunas modalidades, X^1 es C.

En algunas modalidades, X^2 es C.

En algunas modalidades, X^2 es N.

En algunas modalidades, X^3 es N.

En algunas modalidades, X^3 es C.

En algunas modalidades, X^4 es C.

En algunas modalidades, X^4 es N.

En algunas modalidades, X^5 es C.

En algunas modalidades, X^5 es N.

En algunas modalidades, X^1 y X^3 son cada uno N.

En algunas modalidades, X^2, X^4, y X^5 son cada uno C.

En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno.

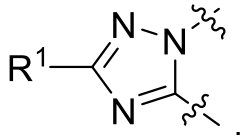
En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno.

En algunas modalidades, n es 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, n es 1 o 2.

En algunas modalidades, n es 1.

En algunas modalidades, el anillo A es:



.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y $-NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^{c1} y R^{d1} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades R^{c1} y R^{d1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}, y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, R^{c1} y R^{d1}son cada uno metilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente; y

R^{c1} y R^{d1} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente; y

R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros,

heteroarilo de 5-10 miembros, y -$NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente; y

R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente; y

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C3-14, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y -$NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre

alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A}; y

R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-NR^{c1}R^{d1}$, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A}; y

R^{c1} y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre -

$NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre -$NR^{c1}R^{d1}$, en dondeR^{c1}y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre -$NR^{c1}R^{d1}$, en dondeR^{c1}y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es -$NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es -$NR^{c1}R^{d1}$, en dondeR^{c1}y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es -$NR^{c1}R^{d1}$, en dondeR^{c1}y R^{d1}se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, R^1 es dimetilamino.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} de R^1 está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es propenil o butenil, en donde el propenil y butenil de R^1 se sustituyen opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es propenilo o butenilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es propenilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es butenilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el arilo C_{6-10} y el heterocicloalquilo de 4-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido

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

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo y heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el fenilo y heterocicloalquilo de 4-14 miembros de R^1 está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre pirazolilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre tiazolilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre piridinilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre pirazolo[1,5-a]piridinilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre quinolinilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona de pirazolil, tiazolil, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo y quinolinilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es pirazolilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona de tiazolilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es piridinilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es quinolinilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es pirazolo[1,5-a]piridinilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde cada heterocicloalquilo de 4-14 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-14 miembros de R^1 está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 está cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados

independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-14 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-14 miembros.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-10 miembros.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre

heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre arilo C_{6-10}, en donde cada arilo C_{6-10} de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, en donde cada fenilo de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde cada heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, en donde cada heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo de 8-14 miembros, en donde cada heterocicloalquilo de 8-14 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

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

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

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

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

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es heterocicloalquilo de 8-14 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es heterocicloalquilo de 8-14 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde cada heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y

heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 se selecciona entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 se selecciona entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo

de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-}

$_{6}$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{G} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo $C_{1-6,}$ alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{G} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{G} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{G} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{G} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{G} se selecciona independientemente entre halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alquilcarbonil C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^G se selecciona independientemente entre OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^G se selecciona independientemente entre OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y haloalcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^G se selecciona independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^G se selecciona independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^G se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^G se selecciona independientemente entre alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, de R^{1A} está opcionalmente susituido con 1, 2, 3 o 4 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alquilcarbonil C_{1-3}, di(alquil C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo $C_{1-6,}$ cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, de R^{1A} está opcionalmente susituido con 1 o 2 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alquilcarbonil C_{1-3}, di(alquil C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo $C_{1-6,}$ alquenilo $C_{2-6,}$ alquinilo $C_{2-6,}$ haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo $C_{1-6,}$ alquenilo $C_{2-6,}$ alquinilo $C_{2-6,}$ cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo $C_{1-6,}$ cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$,

en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente -$S(O)R^{b1A}$, -$S(O)_2R^{b1A}$, -$S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, -$S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y -$P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -$S(O)R^{b1A}$, -$S(O)_2R^{b1A}$, y -$P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -$S(O)_2R^{b1A}$ y -$P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} se sustituyen cada uno opcionalmente con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -OR^{a1A}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -$C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -$S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -$S(O)_2R^{b1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre -$P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona

independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-}

$_{10}$, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H, metilo y etilo.

En algunas modalidades, cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H y metilo.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente susituido con 1 o 2 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alquilcarbonil C_{1-3}, di(alquil C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo $C_{1-6,}$ cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino, (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre

H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo $C_{1-6,}$ cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilamino C_{1-3}), (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxiC_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre

alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es independientemente fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, metoximetilo, (dimetilamino)metilo, ((ciclopropil)(metil)amino)metilo, isopropilo, (dimetilamino)isopropilo, difluorometilo, ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclobutilo, metilpirrolidinilo, morfolinilo, (hidroximetil)morfolinilo, tetrahidropiranilo, cianopiperidinilo, hidroxipiperidinilo, metoxipiperidinilo, (metilcarbonil)piperazinilo, metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-onilo, pirazolilo, piridinilo, metilpiridinilo, (fluoro)(metil)piridinilo, (fluoro)(dimetil)piridinilo, metoxipiridinilo, azetidinilmetilo, (fluoroazetidinil)metilo, (metoxiazetidinil)metilo, morfolinilmetilo, metilmorfolinilo, (metoximorfolinil)metilo, ((metil)(hidroxi)(piperidinil))metilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilmetilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, -$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, -$N(CH_3)(CH_2CHF_2)$, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, metoxicarbonilamino, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, -$S(=O)(=NCH_3)CH_3$, y dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es independientemente fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, (dimetilamino)metilo, ((ciclopropil)(metil)amino)metilo, (dimetilamino)isopropilo, ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclobutilo, metilpirrolidinilo, morfolinilo, piridinilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, -$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, -$N(CH_3)(CH_2CHF_2)$, metilaminocarbonilo, metoxicarbonilamino, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, -$S(=O)(=NCH_3)CH_3$, y dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es independientemente metoxi, metoximetil, dimetilaminocarbonil, metilsulfonil, -$S(=O)(=NCH_3)CH_3$, y dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A}es independientemente metilsulfonilo o dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es metoxi.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es metoximetilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es dimetilaminocarbonilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es $-S(=O)(=NCH_3)CH_3$.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es metilsulfonilo.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^{b1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} es metilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo $C_{1-6,}$ cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14

miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente susituido con 1 o 2 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alquilcarbonil C_{1-3}, di(alquil C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8-14 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^G sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino, (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de $R^{a1A,}$ R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre propenilo, butenilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaspiro[4,5]decanilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo, isoindolinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, piridinilo y dimetilamino, en donde el propenilo, butenilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4.5] decanilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo, isoindolinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo y piridinilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre propenilo, butenilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 5,6,7,8-

tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo y piridinilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilamino C_{1-3}), (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre propenilo, butenilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaspiro[4,5]decanilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo, isoindolinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, piridinilo y dimetilamino, en donde el propenilo, butenilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4.5] decanilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo, isoindolinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo y piridinilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente; y

cada R^{1A} es independientemente fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, metoximetilo, (dimetilamino)metilo, ((ciclopropil)(metil)amino)metilo,

isopropilo, (dimetilamino)isopropilo, difluorometilo, ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclobutilo, metilpirrolidinilo, morfolinilo, (hidroximetil)morfolinilo, tetrahidropiranilo, cianopiperidinilo, hidroxipiperidinilo, metoxipiperidinilo, (metilcarbonil)piperazinilo, metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-onilo, pirazolilo, piridinilo, metilpiridinilo, (fluoro)(metil)piridinilo, (fluoro)(dimetil)piridinilo, metoxipiridinilo, azetidinilmetilo, (fluoroazetidinil)metilo, (metoxiazetidinil)metilo, morfolinilmetilo, metilmorfolinilo, (metoximorfolinil)metilo, ((metil)(hidroxi)(piperidinil))metilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilmetilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, -$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, -$N(CH_3)(CH_2CHF_2)$, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, metoxicarbonilamino, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, -$S(=O)(=NCH_3)CH_3$, y dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre propenilo, butenilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, quinolinilo y piridinilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente; y

cada R^{1A} es independientemente fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, (dimetilamino)metilo, ((ciclopropil)(metil)amino)metilo, (dimetilamino)isopropilo, ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclopropilo, ((dimetil)amino)ciclobutilo, metilpirrolidinilo, morfolinilo, piridinilo, amino, metilamino, dimetilamino, ciclopropilamino, -$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, -$N(CH_3)(CH_2CHF_2)$, metilaminocarbonilo, metoxicarbonilamino, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, -$S(=O)(=NCH_3)CH_3$, y dimetilfosforilo.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico

de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente; y

cada R^{1A} se selecciona independientemente $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros, en donde el fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros y heterocicloalquilo espirocíclico de 8-14 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$; y

cada R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente; y

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo, oxaazaespiro[4,5]decanilo y piridinilo de R^1 están

cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente; y

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}; y

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente; y

cada R^{1A} se selecciona independientemente $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$; y

cada R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre

fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente; y

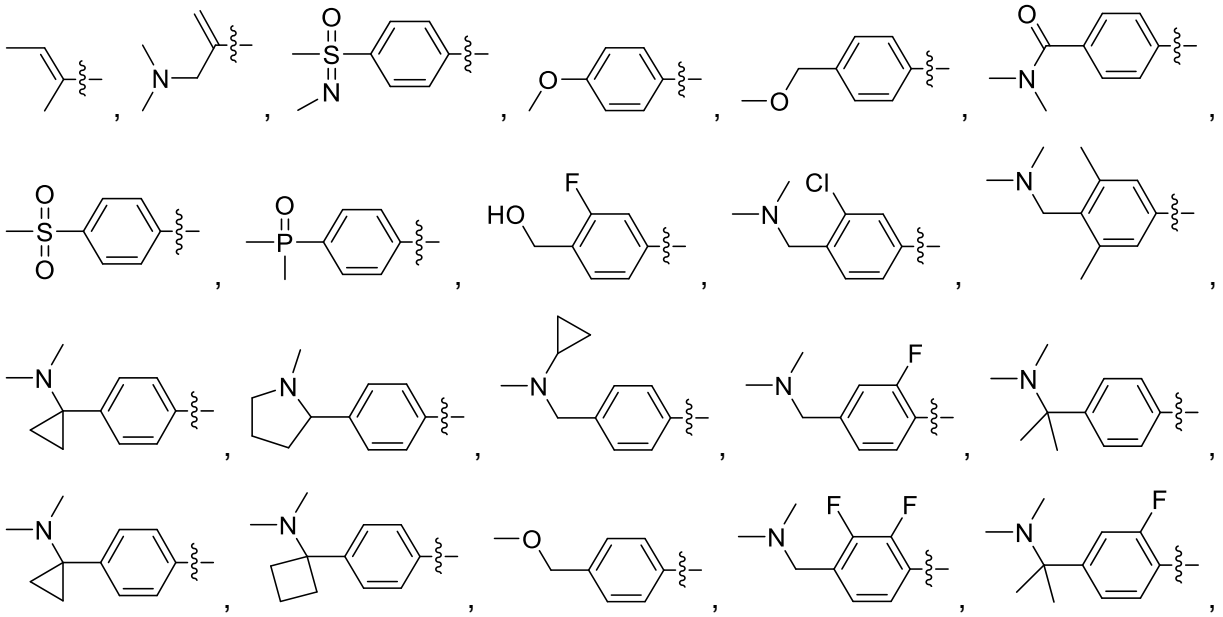
cada R^{1A} se selecciona entre $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$.

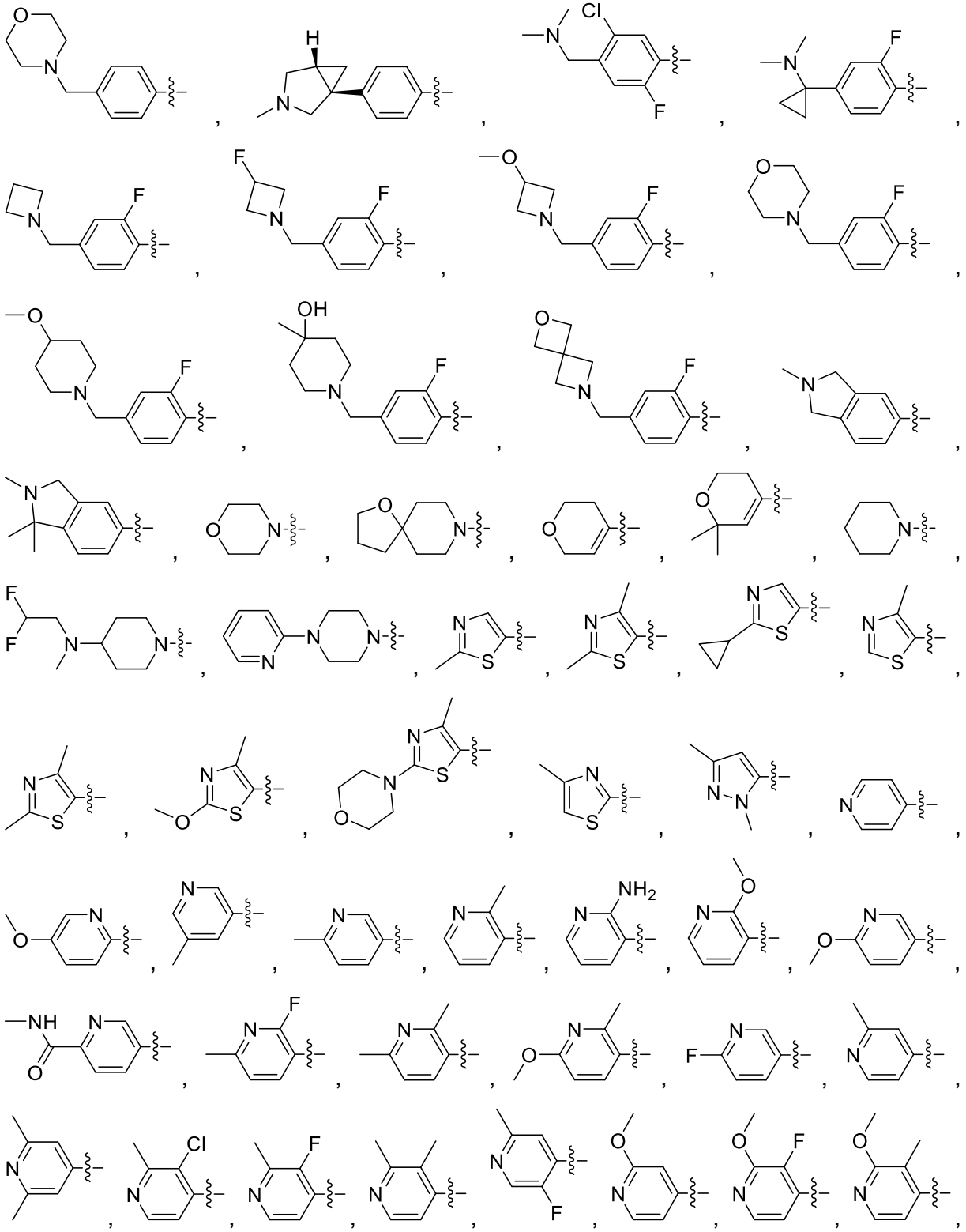
En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente entre fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo, en donde el fenilo, morfolinilo, dihidropiranilo y oxaazaespiro[4,5]decanilo de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R^{1A} seleccionados independientemente;

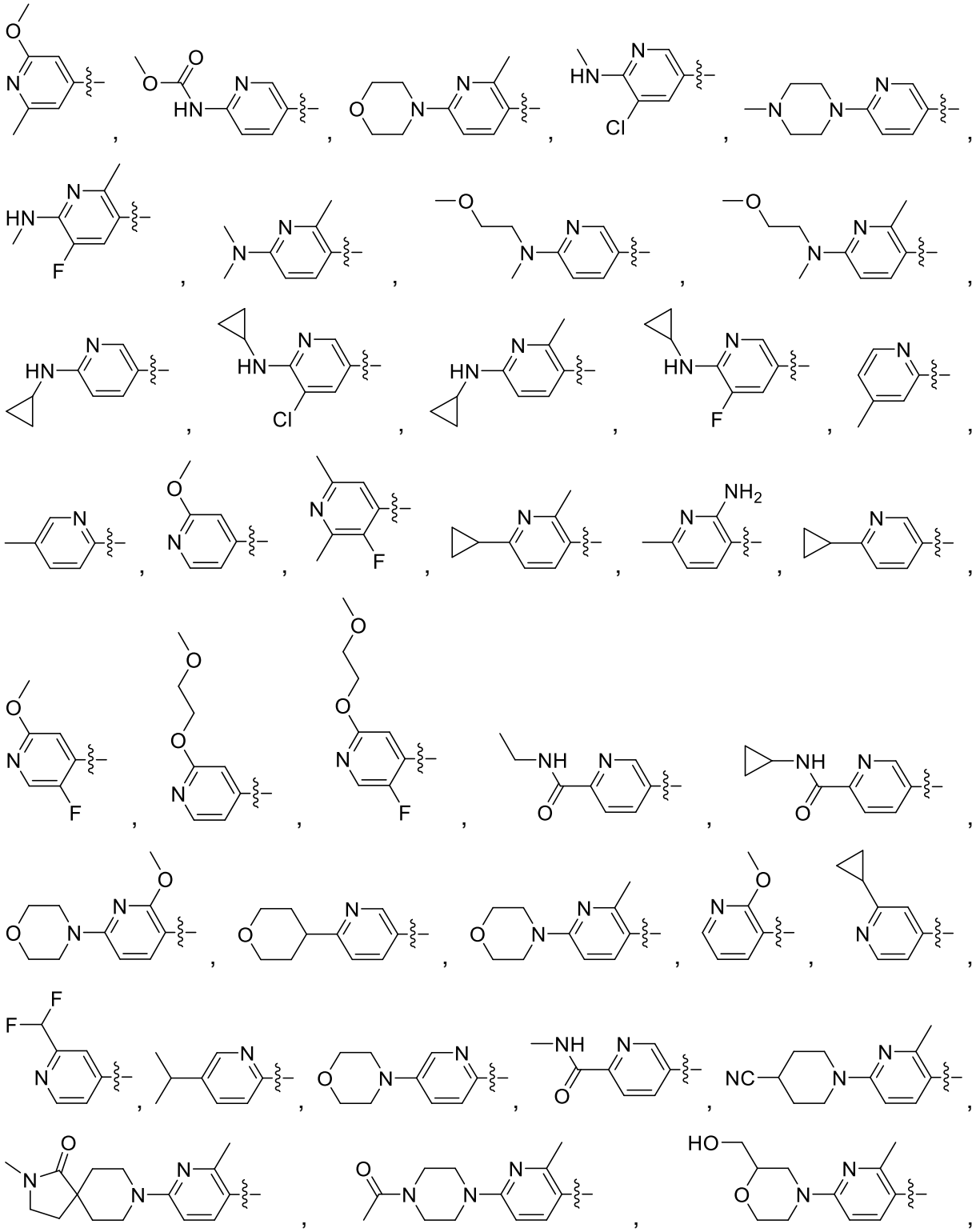
cada R^{1A} se selecciona entre $-S(O)_2R^{b1A}$ y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$; y

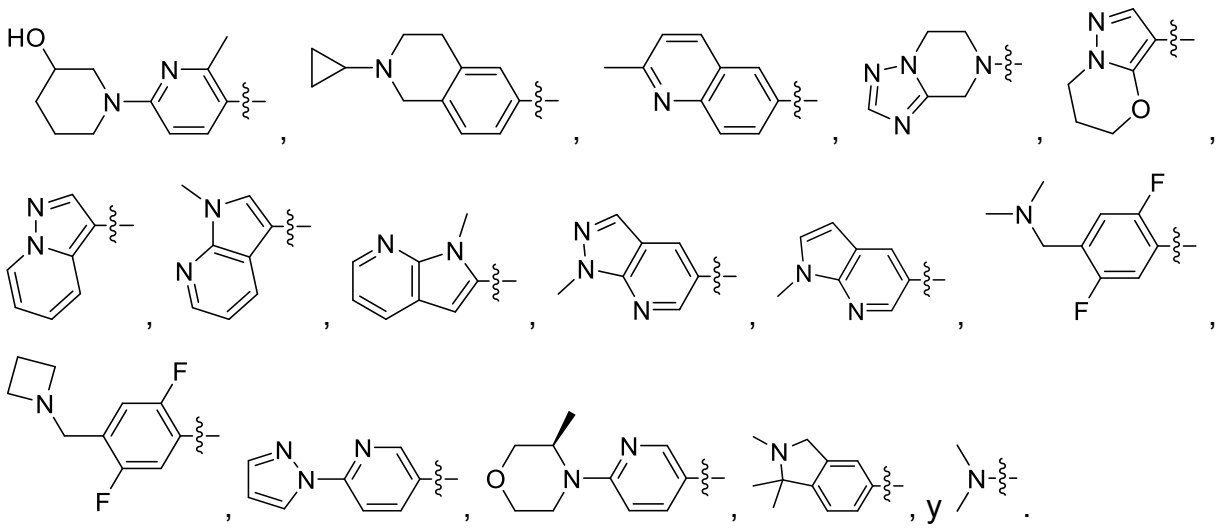
cada R^{b1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona de:

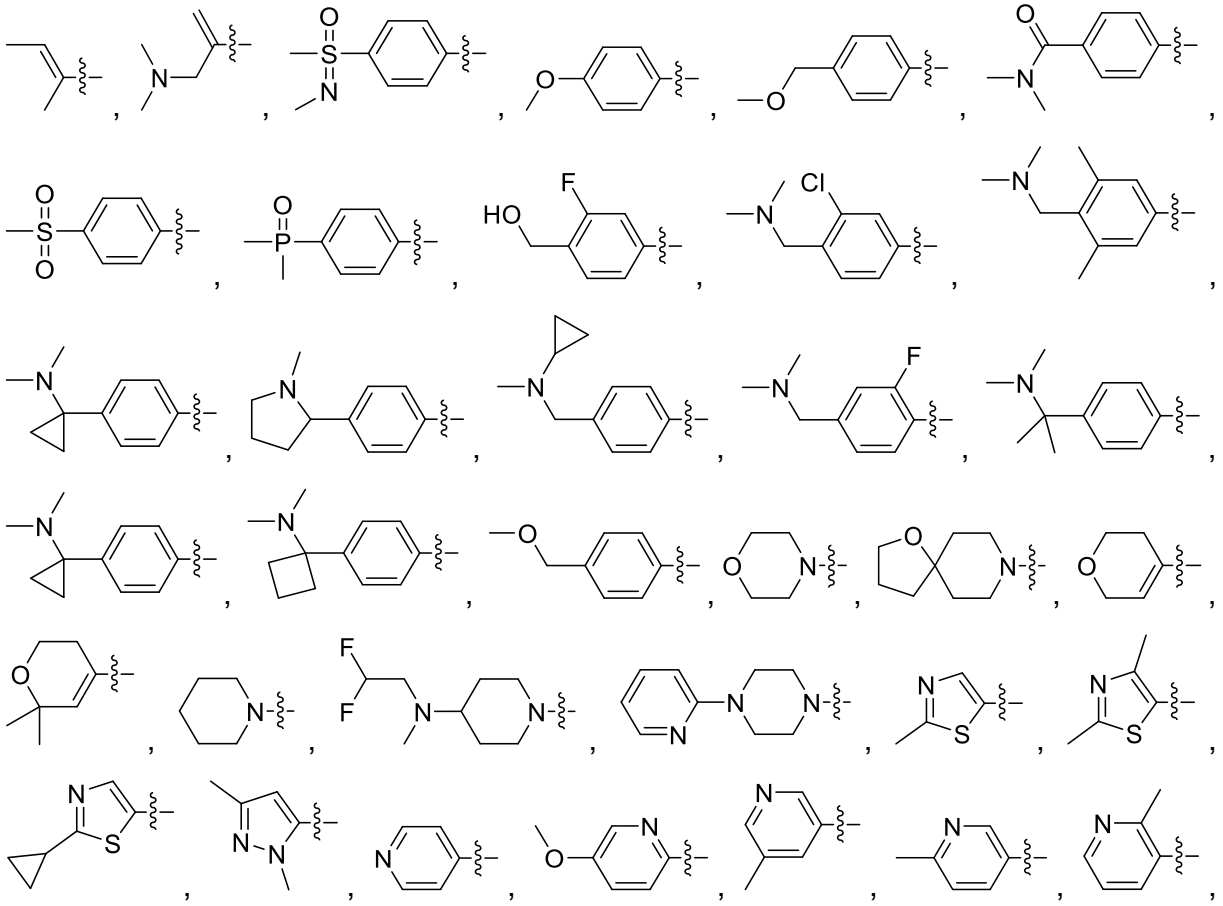


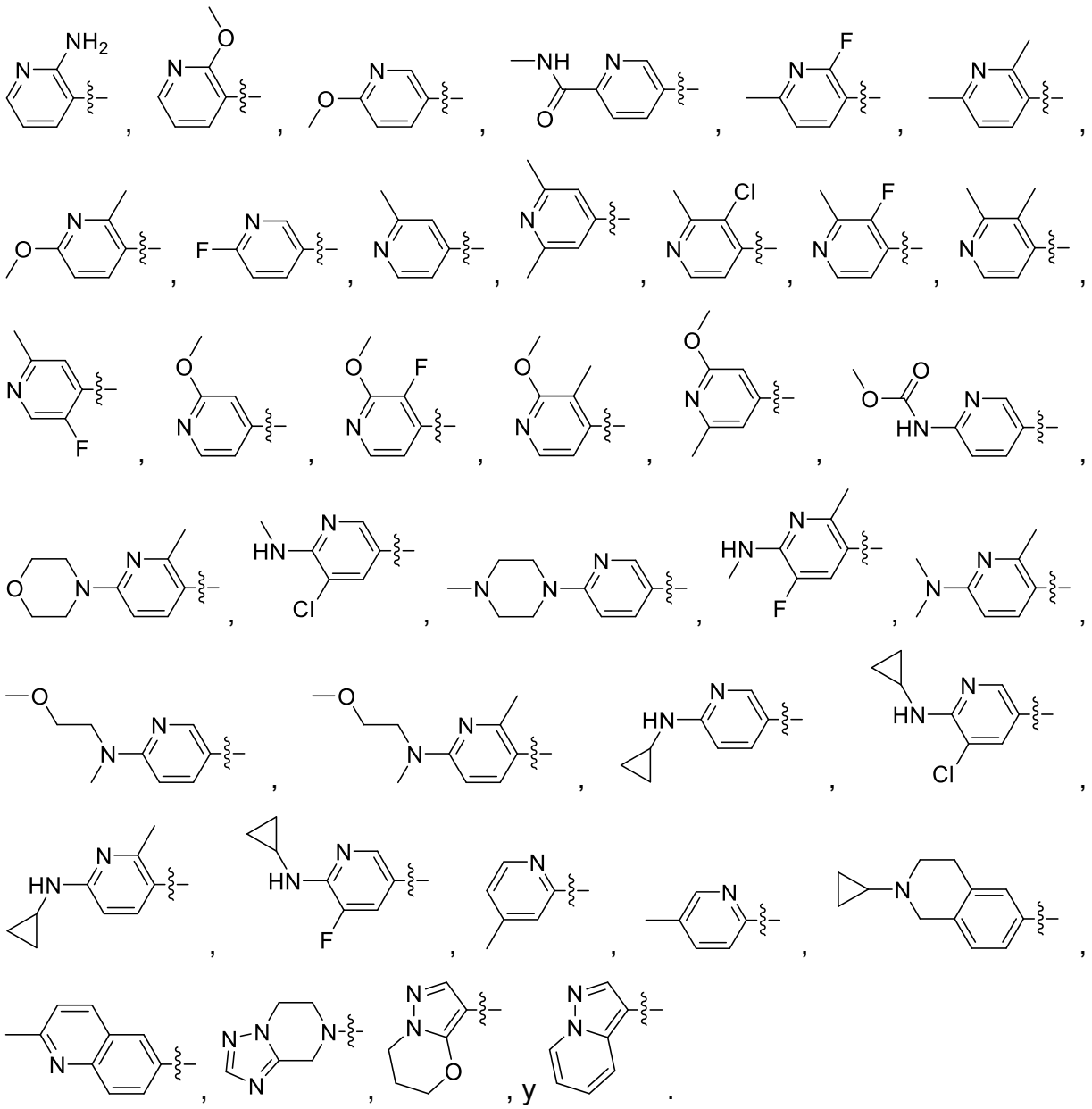




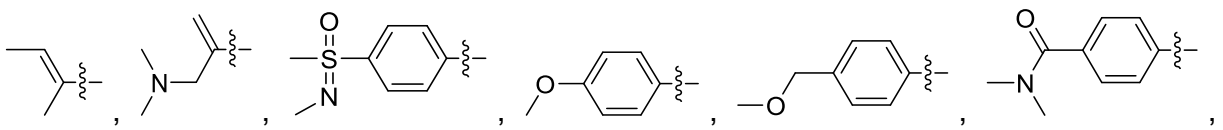


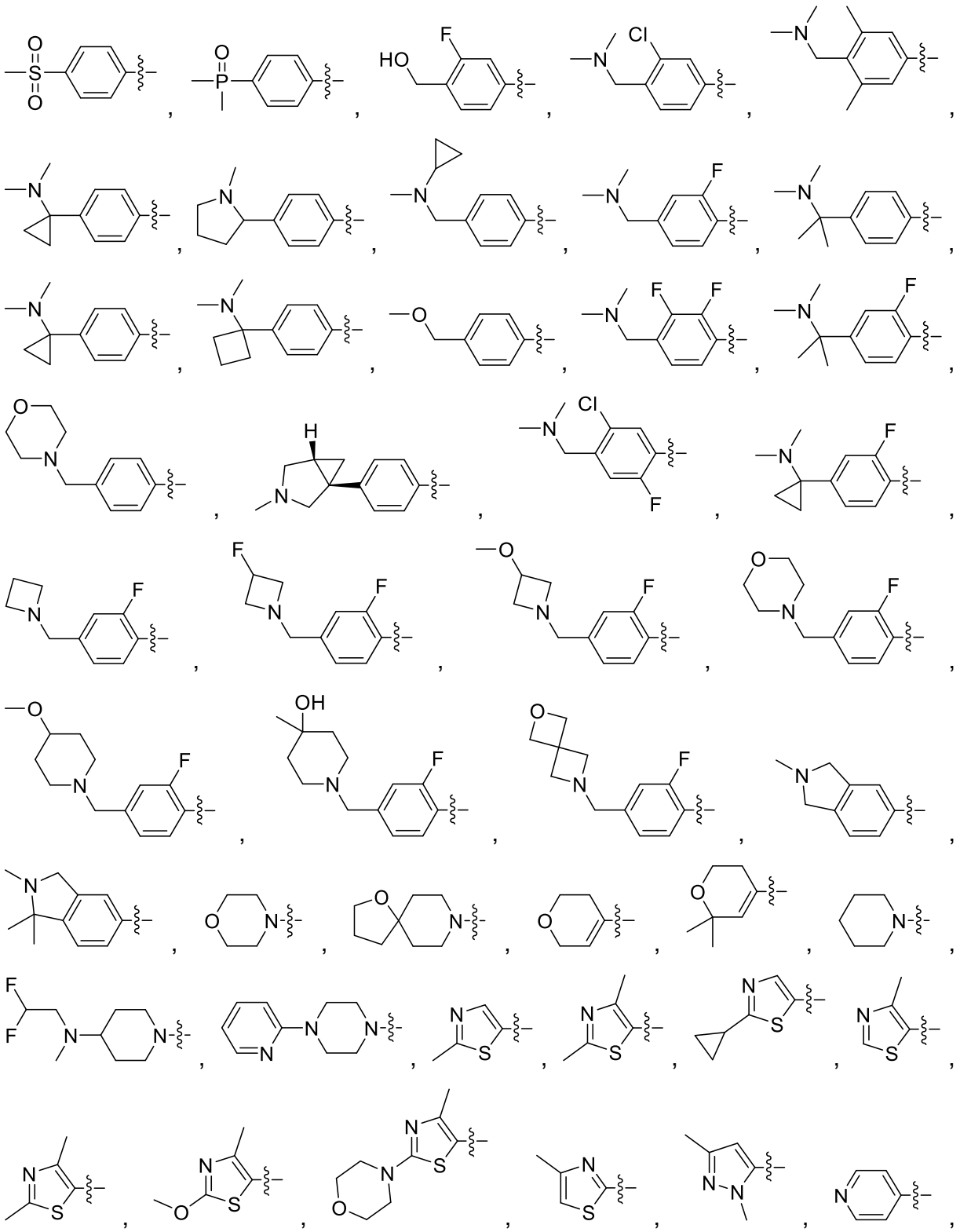
En algunas modalidades, R^1 se selecciona de:

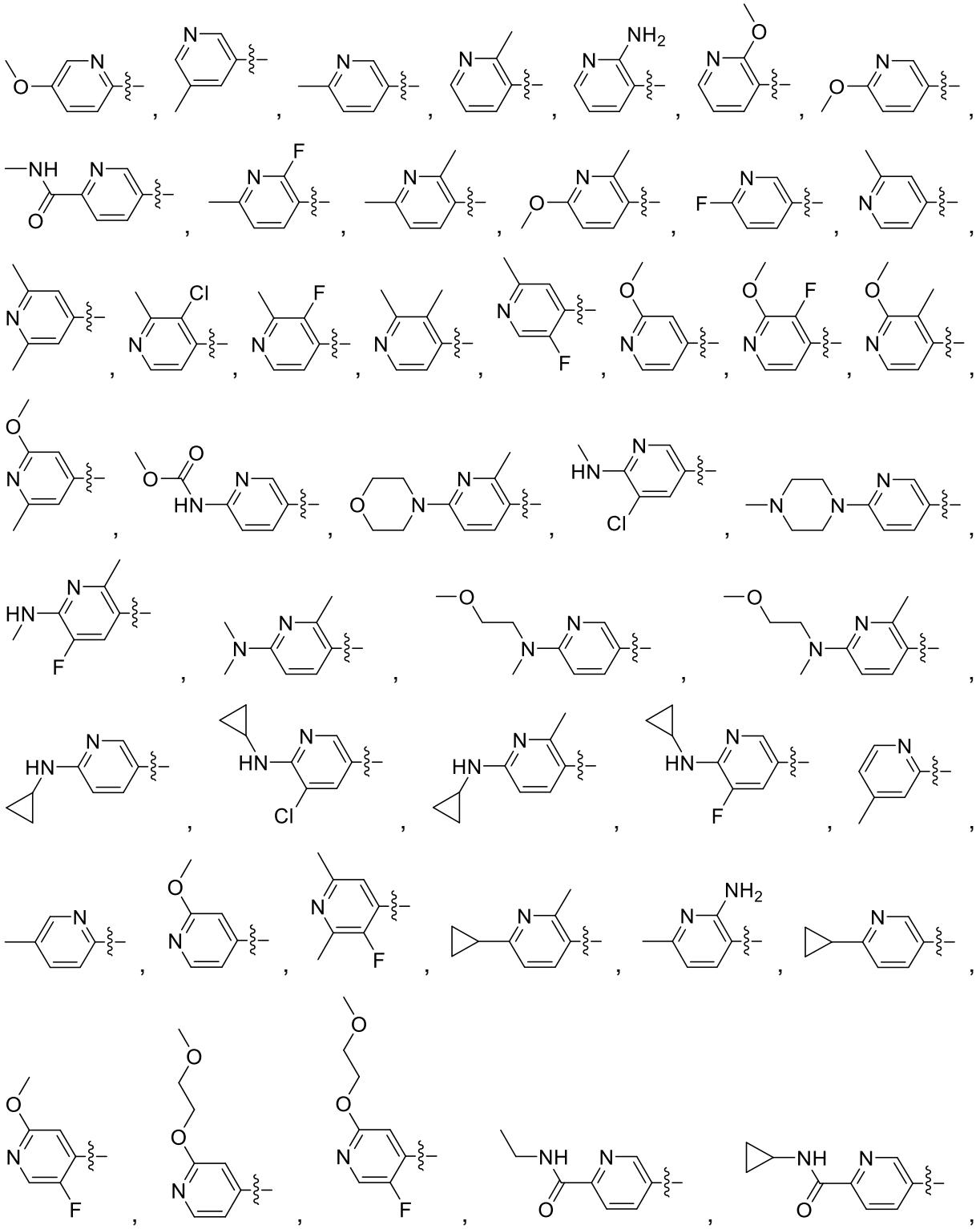


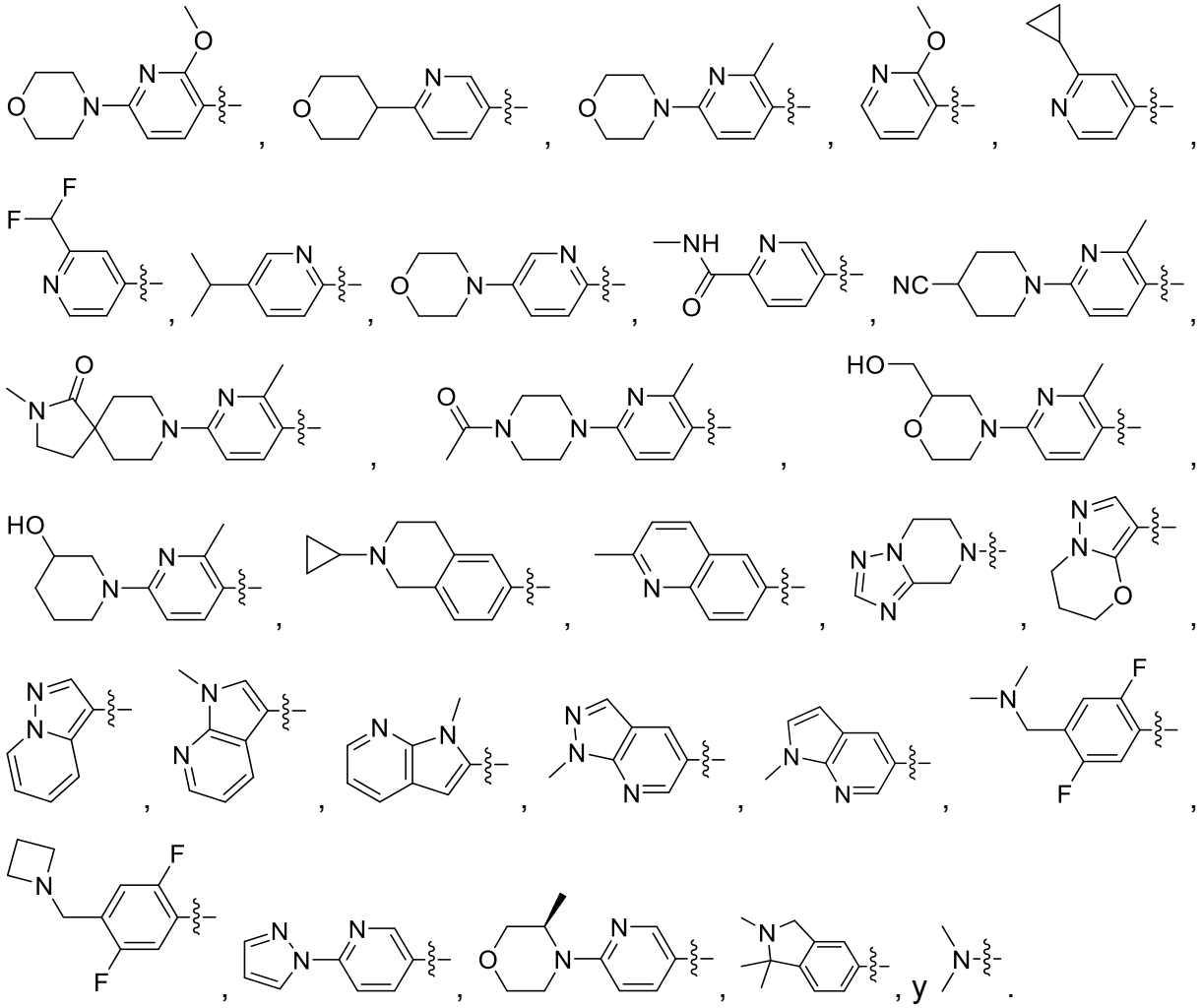


En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre:

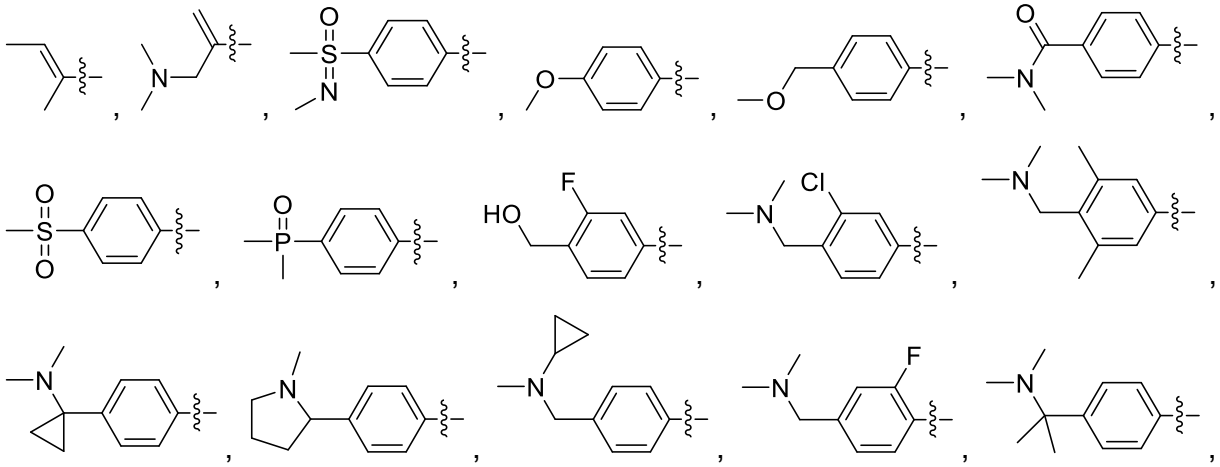


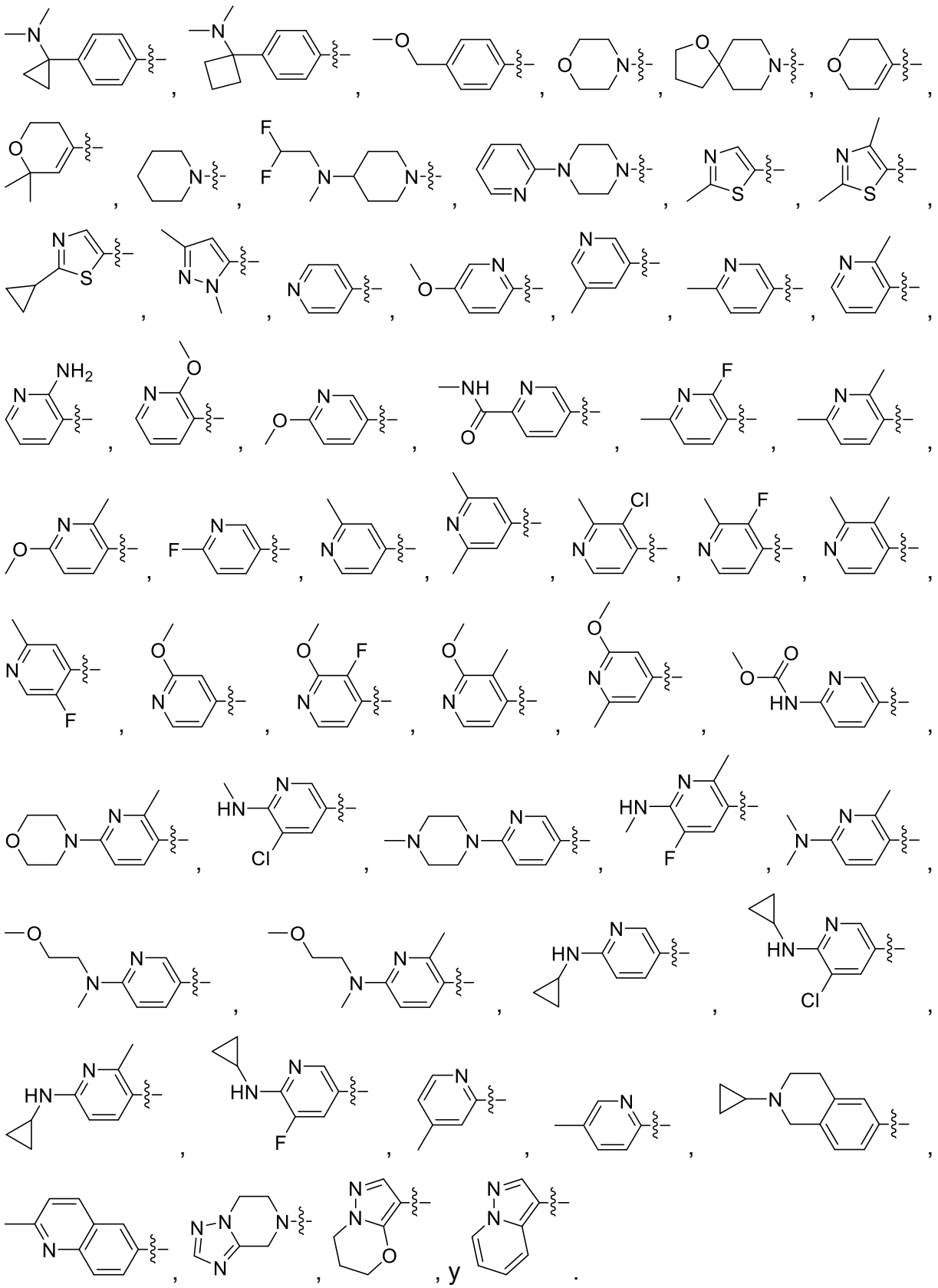




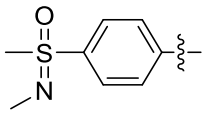


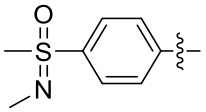
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 se selecciona entre:

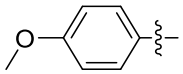


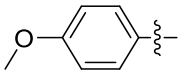


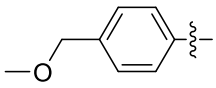
y .

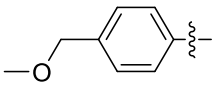
En algunas modalidades, R^1 es  .

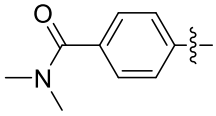
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

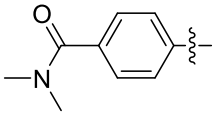
En algunas modalidades, R^1 es  .

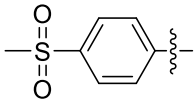
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

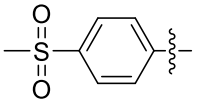
En algunas modalidades, R^1 es  .

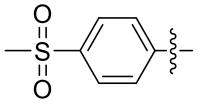
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

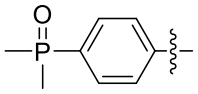
En algunas modalidades, R^1 es  .

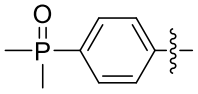
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

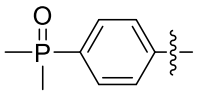
En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es  .

En algunas modalidades, R^1 es  .

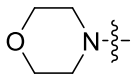
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

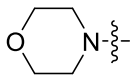
En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es  .

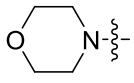
En algunas modalidades, R^1 es morfolinilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es morfolinilo.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es morfolinilo.

En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es  .

En algunas modalidades, R^1 es oxaazaespiro[4.5]decanilo.

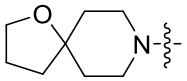
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es oxaazaespiro[4.5]decanilo.

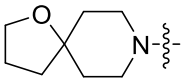
En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es oxaazaespiro[4.5]decanilo.

En algunas modalidades, R^1 es 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo.

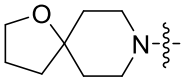
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo.

En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

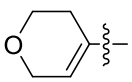
En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es  .

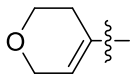
En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

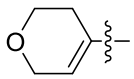
En algunas modalidades, cada R^1 es dihidropiranilo.

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es dihidropiranilo.

En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es dihidropiranilo.

En algunas modalidades, R^1 es  .

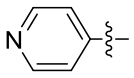
En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

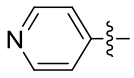
En algunas modalidades, p es 1 y R^1 es  .

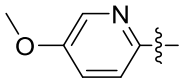
En algunas modalidades, R^1 es piridinilo.

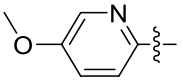
En algunas modalidades, R^1 es piridin-2-il.

En algunas modalidades, R^1 es piridin-4-il.

En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, n es 1 y R^1 es  .

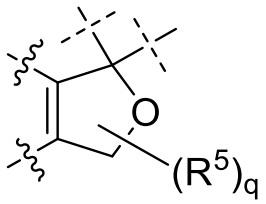
En algunas modalidades, el anillo C es un cicloalquilo C_{5-10} o un heterocicloalquilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo C es un cicloalquilo C_{5-7} o un heterocicloalquilo de 5-7 miembros.

En algunas modalidades, el anillo C es un heterocicloalquilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo C es un heterocicloalquilo de 5-7 miembros.

En algunas modalidades, el anillo C es:



en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

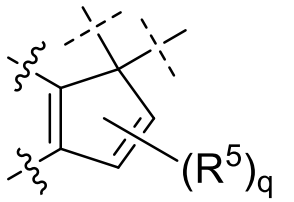
En algunas modalidades, el anillo C es un cicloalquilo C_{5-10}.

En algunas modalidades, el anillo C es un cicloalquilo C_{5-7}.

En algunas modalidades, el anillo C es ciclopentenilo.

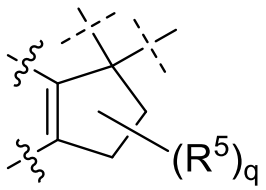
En algunas modalidades, el anillo C es ciclopentadienoil.

En algunas modalidades, el anillo C es:



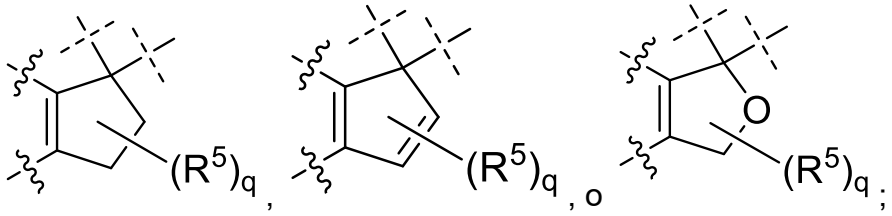
en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, el anillo C es:



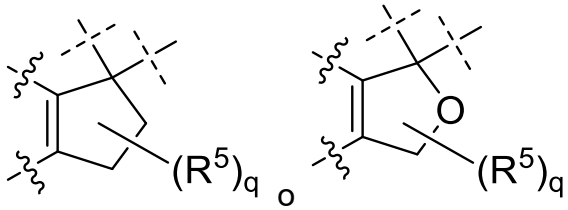
en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, el anillo C es:



en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, el anillo C es:



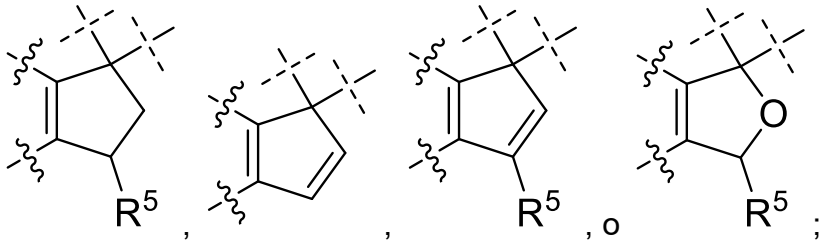
en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, q es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, q es 0 o 1.

En algunas modalidades, q es 1.

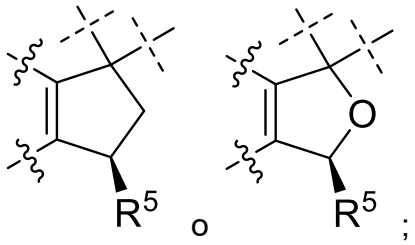
En algunas modalidades, el anillo C es:



, , , o ;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

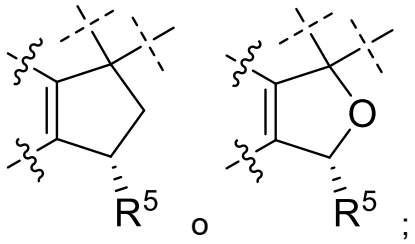
En algunas modalidades, el anillo C es:



o ;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

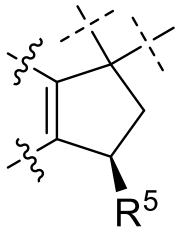
En algunas modalidades, el anillo C es:



o ;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

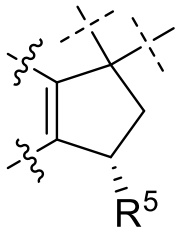
En algunas modalidades, el anillo C es:



;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

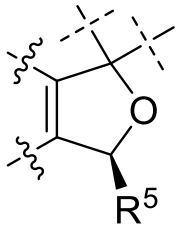
En algunas modalidades, el anillo C es:



;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

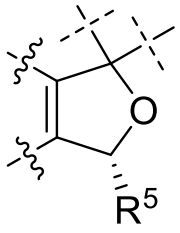
En algunas modalidades, el anillo C es:



;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

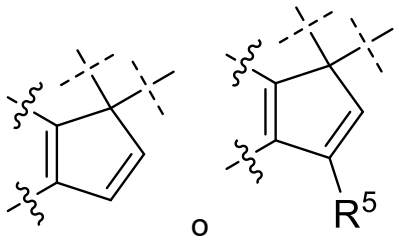
En algunas modalidades, el anillo C es:



;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

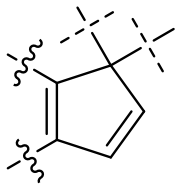
En algunas modalidades, el anillo C es:



;

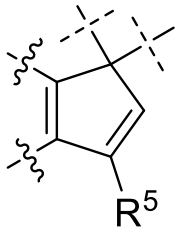
en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, el anillo C es:


;

en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, el anillo C es:



en donde ---- se refiere a los enlaces que conectan el anillo C con L^3 y R^4.

En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente entre cada R^5 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a5}$.

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

En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^5 es metilo.

En algunas modalidades, q es 0.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el grupo cicloalquilo C_{3-14} y heterocicloalquilo de 4-14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros, en donde el grupo cicloalquilo C_{3-14} y heterocicloalquilo de 4-14 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el grupo cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-14 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-14 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, R^4 y L^3, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo piperidinilo.

En algunas modalidades, L^1 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6} y haloalquileno C_{1-6}.

En algunas modalidades, L^1 se selecciona entre alquileno C_{1-6} y haloalquileno C_{1-6}.

En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-6}.

En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3}.

En algunas modalidades, L^1 es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, L^2 se selecciona entre $-N(R^L)-$, $-C(O)-$, y $-N(R^L)C(O)-$; y

En algunas modalidades, L^2 es $-N(R^L)C(O)-$.

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

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

En algunas modalidades, cada R^L es H.

En algunas modalidades, L^2 es $-NHC(O)-$.

En algunas modalidades, L^1-L^2 forma -alquilenoC_{1-3}-$N(R^L)C(O)-$.

En algunas modalidades, L^1-L^2 forma -alquileno C_{1-3} $-NHC(O)-$.

En algunas modalidades, L^1-L^2 forma $-CH_2NHC(O)-$.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6} y $-C(O)-$.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre un alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6} y $-C(O)-$.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6}, y -

C(O)-.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre alquileno C_{1-6}, y -C(O)-.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-3}, y -C(O)-.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre alquileno C_{1-3}, y -C(O)-.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre un enlace, metileno, $-CH(CH_3)-$, y -C(O)-.

En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre metileno, y -C(O)-.

En algunas modalidades, L^4 es metileno.

En algunas modalidades, L^4 es -C(O)-.

En algunas modalidades, el anillo B es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo B es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas modalidades, el anillo B es arilo C_{6-10}, o heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo B es arilo C_{6-10}, o heteroarilo de 8-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo B es fenilo, o heteroarilo de 8-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo B es arilo C_{6-10}.

En algunas modalidades, el anillo B es fenilo o quinolinil.

En algunas modalidades, el anillo B es fenilo.

En algunas modalidades, el anillo B es quinolinil.

En algunas modalidades, m es 0, 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, m es 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, m es 1 o 2.

En algunas modalidades, m es 2.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y -CN, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-7} de R^2 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{2A} seleccionados independientemente.

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

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN y cicloalquilo C $_{3-7}$.

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

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halo y haloalquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo y ciclopropilo.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre cloro, trifluorometilo y ciclopropilo.

En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre cloro y trifluorometilo.

En algunas modalidades, cada R^2 es cloro.

En algunas modalidades, cada R^2 es trifluorometilo.

En algunas modalidades, cada R^2 es ciclopropilo.

En algunas modalidades, el anillo D es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo D es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas modalidades, el anillo D se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo D es un heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo D es un heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas modalidades, el anillo D se selecciona de fenilo, pirazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, 1,5-naftiridinilo, 9H-purinilo, y 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo.

En algunas modalidades, el anillo D se selecciona de fenilo, piridinilo, pirimidinilo y 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo.

En algunas modalidades, el anillo D es fenilo.

En algunas modalidades, el anillo D es pirazolilo.

En algunas modalidades, el anillo D es tetrazolilo.

En algunas modalidades, el anillo D es tiazolilo.

En algunas modalidades, el anillo D es quinolinilo.

En algunas modalidades, el anillo D es 1,5-naftiridinilo.

En algunas modalidades, el anillo D es purinilo.

En algunas modalidades, el anillo D es 9H-purinilo.

En algunas modalidades, el anillo D es piridinilo.

En algunas modalidades, el anillo D es pirimidinilo.

En algunas modalidades, el anillo D se selecciona de 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo.

En algunas modalidades, p es 0, 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, p es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, p es 3.

En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, p es 1.

En algunas modalidades, p es 0.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10}, -CN, -OR^{a3}, -$NR^{c3}R^{d3}$, -$C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y -$^{N}R^{c3}C(O)O\ R^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 de R^3 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo $C_{1-6,}$ cicloalquilo $C_{3-7,}$, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros,

heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, -CN, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, y $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, y arilo C_{6-10} de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, y $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y $-OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6} de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y $-OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6} de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y $-OR^{a3}$.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y $-OR^{a3}$.

En algunas modalidades, cada Ra3, R^{c3}, y Rd3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de Ra3, R^{c3}, y Rd3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, $R^{c3,}$ y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona

independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, -CN, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, y $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, y arilo C_{6-10} de R^3 están cada uno opcionalmente

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

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, y $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente; y

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, y OR^{a3A}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, y OR^{a3A}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{a3A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{a3A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} e hidroxi, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} e hidroxi, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} e hidroxi, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, e hidroxi, en donde alquilo C1-6 de R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^{3A} se selecciona independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, e hidroxi, en donde alquilo C_{1-6} de R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, e hidroxi, en donde alquilo C_{1-6} de R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre

halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, e hidroxi, en donde alquilo C_{1-6} de R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, e hidroxi, en donde alquilo C_{1-6} de R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo

C_{6-10}, -CN, -OR^{a3}, -$NR^{c3}R^{d3}$, y -$C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, y arilo C_{6-10} de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -OR^{a3}, -$NR^{c3}R^{d3}$, y -$C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y -OR^{a3}; y

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y -OR^{a3}; y

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, $-OR^{a3}$; y

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre $-OR^{a3}$; y

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, y $-OR^{a3}$; y

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre $-OR^{a3}$; y

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, hidroxi, metoxi, metoxietoxi, tetrahidrofuranoiloxi, amino, (dimetil)amino, (dietil)amino, (etil)(metil)amino, (isopropil)(metil)amino, (ciclopropil)(metil)amino, (metoxietil)(metil)amino, (difluoroetil)(metil)amino, (trifluoroetil)(metil)amino, ciclopropilo, fluorofenilo, azetidinilo, hidroxiazetidinilo, metoxiazetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, metilmorfolinilo, (metoxietoxi)pirazolilo, piridinilo, metilpiridinilo, metoxipiridinilo, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, y $-C(O)NHCH_3$.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona entre fluoro, cloro, metilo,

hidroxi, metoxi, metoxietoxi, tetrahidrofuranoiloxi, amino, (dimetil)amino, ciclopropilo, fluorofenilo y $C(O)NHCH_3$.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona entre flúor, cloro, metilo e hidroxi.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona entre flúor e hidroxi.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona entre cloro e hidroxi.

En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona entre metilo e hidroxi.

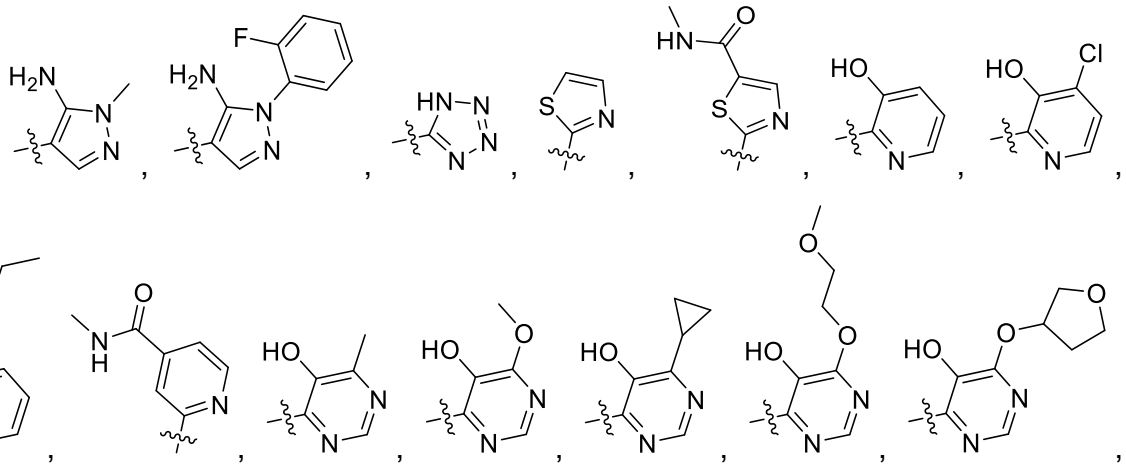
En algunas modalidades, cada R^3 es fluoro.

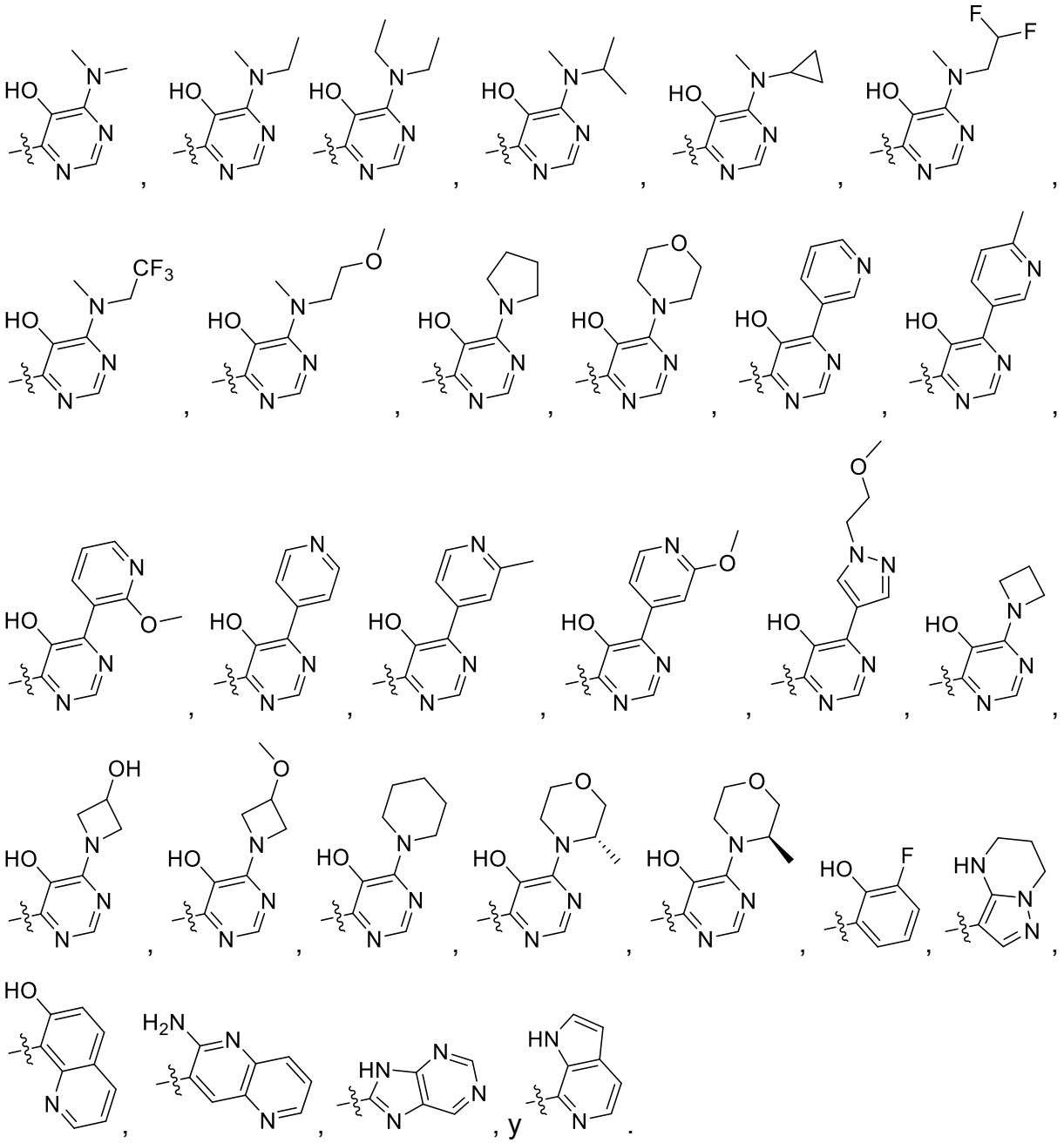
En algunas modalidades, cada R^3 es cloro.

En algunas modalidades, cada R^3 es metilo.

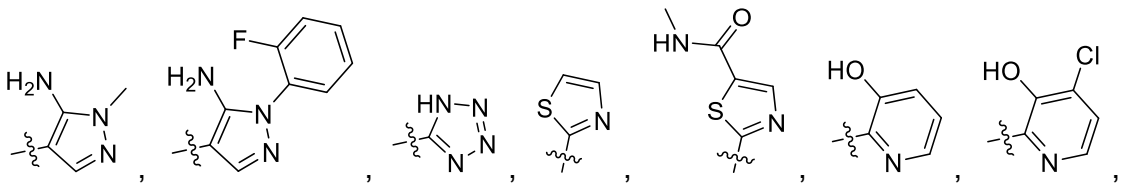
En algunas modalidades, cada R^3 es hidroxi.

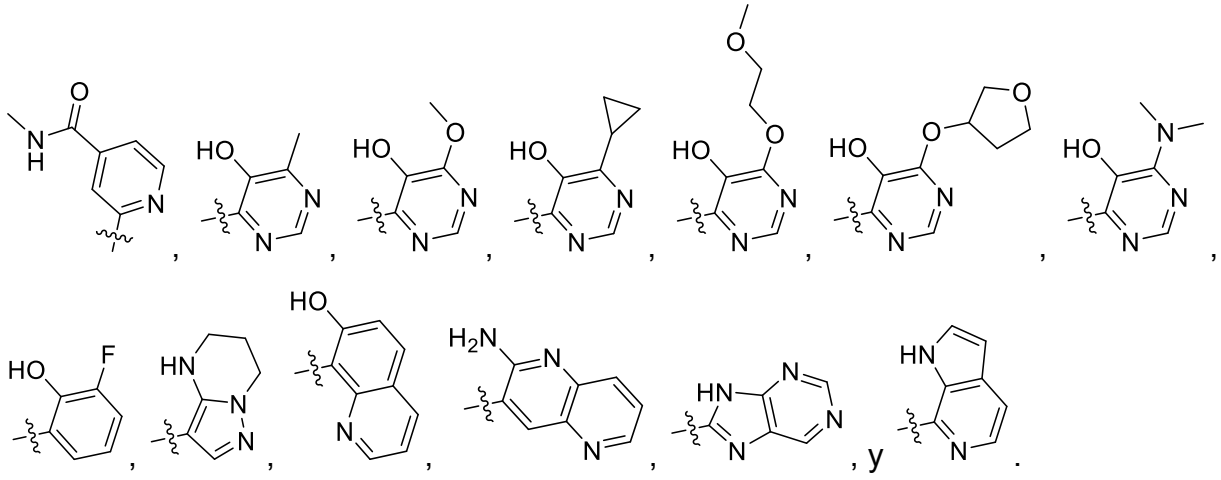
En algunas modalidades, el anillo D se selecciona entre:

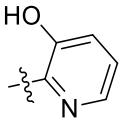


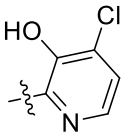


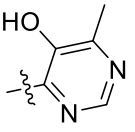
En algunas modalidades, el anillo D se selecciona entre:

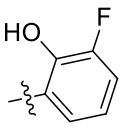


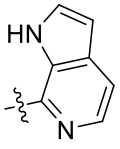


En algunas modalidades, el anillo D es  .

En algunas modalidades, el anillo D es  .

En algunas modalidades, el anillo D es  .

En algunas modalidades, el anillo D es  .

En algunas modalidades, el anillo D es  .

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

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

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros.

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7}, heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

El anillo D es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o

heteroarilo de 5-10 miembros;

L^1, L^2, L^3, y L^4 se seleccionan cada uno independientemente de enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y $-N(R^L)-$, $-C(O)-$, y $-N(R^L)C(O)-$;

en donde uno de L^1 y L^2 no es un enlace;

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

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a1}$, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} independientemente seleccionados;

cada R^{a1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} están cada

uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4};

cada R^2 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros y -CN;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)O\ R^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 de R^3 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, y OR^{a3A}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a3A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6};

R^4está ausente o es un grupo seleccionado entre H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

o, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros;

cada R^5 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a5}$;

cada R^{a5} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

cada R^G se selecciona independientemente entre OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, y alquilcarbonilo C_{1-3}.

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

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

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros.

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7}, heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

El anillo D es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

L^1, L^2, L^3, y L^4 se seleccionan cada uno independientemente de enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y $-N(R^L)-$, $-C(O)-$, y $-N(R^L)C(O)-$;

en donde uno de L^1 y L^2 no es un enlace;

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

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a1}$, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1A} independientemente seleccionados;

cada R^{a1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4};

cada R^2 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros y -CN;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, y $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 de R^3 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

R^4está ausente o es un grupo seleccionado entre H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

o, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros;

cada R^5 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo

de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y -OR^{a5};

cada R^{a5} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

cada R^G se selecciona independientemente entre OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y haloalcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1 o 2;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es fenilo o quinolinilo;

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7} o heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

El anillo D se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A} seleccionados independientemente;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A},

R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4};

cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y –CN;

cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -CN, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, y $-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} independientemente seleccionados;

cada R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{a3}, R^{c3}, y R^{d3} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{3A}se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, y OR^{a3A}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{3A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a3A} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6};

R^4 y L^3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

L^1 se selecciona de un enlace, alquileno C_{1-6}, y haloalquileno C_{1-6};

L^2 se selecciona entre $-N(R^L)-$, -C(O)-, y $-N(R^L)C(O)-$; y

L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y -C(O)-;

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

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

cada R^G se selecciona independientemente entre halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alquilcarbonil C_{1-3}, di(alquilo C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1 o 2;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es fenilo o quinolinilo;

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7} o heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

El anillo D se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $-OR^{a1A}$, $-NR^{c1A}R^{d1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-NR^{c1A}C(O)OR^{a1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A}está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, y cicloalquilo C_{3-10} de R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} están cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4};

cada R^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y –CN;

cada R^3 se selecciona entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -CN, $-OR^{a3}$, $-NR^{c3}R^{d3}$, y $-C(O)NR^{c3}R^{d3}$, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y fenilo de R^3 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3A} seleccionados independientemente;

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

cada R^{3A} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^4 y L^3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

L1 se selecciona de un enlace, alquileno C_{1-6}, y haloalquileno C_{1-6};

L^2 se selecciona entre $-N(R^L)-$, -C(O)-, y $-N(R^L)C(O)-$; y

L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y -C(O)-;

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

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

cada R^Gse selecciona independientemente entre OH, alcoxi C_{1-4}, di(alquilo C_{1-3})amino, y (cicloalquilo C_{3-7})(alquilo C_{1-4})amino.

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

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

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7}, heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

El anillo D es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros;

L^1, L^2, L^3, y L^4 se seleccionan cada uno independientemente de enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y -N(R^L)-, -C(O)-, y -N(R^L)C(O)-;

en donde uno de L^1 y L^2 no es un enlace;

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

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y -OR^{a1};

cada R^{a1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, -OR^{a1A}, -$C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, -$S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, -$S(O)R^{b1A}$, -$S(O)_2R^{b1A}$, -$S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, -$S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y -$P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros de R^{1A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6};

cada R^2 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6},

alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros y -CN;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, y $-OR^{a3}$;

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R^4está ausente o es un grupo seleccionado entre H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

o, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros;

cada R^5 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a5}$;

cada R^{a5} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

cada R^G se selecciona independientemente entre OH, CN, halo, alquilo C_{1-4},

alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-4}, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y haloalcoxi C_{1-4}.

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

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

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7}, heterocicloalquilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros;

El anillo D es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

L^1, L^2, L^3, y L^4 se seleccionan cada uno independientemente de enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y $-N(R^L)-$, $-C(O)-$, y $-N(R^L)C(O)-$;

en donde uno de L^1 y L^2 no es un enlace;

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

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a1}$;

cada R^{a1} se selecciona independientemente entre H, Alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre oxo, H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$;

cada R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6};

cada R^2 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros y -CN;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, y $-OR^{a3}$;

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R^4está ausente o es un grupo seleccionado entre H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, y (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4};

o, R^4 y L^3, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-14} o heterocicloalquilo de 4-14 miembros;

cada R^5 se selecciona independientemente entre oxo, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, fenilo-alquilo C_{1-4}, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4}, -CN, y $-OR^{a5}$;

cada R^{a5} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, o 2;

q es 0, 1 o 2;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

El anillo B es fenilo;

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7} o heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

El anillo D se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^1 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, $-OR^{a1A}$, $-C(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)(=NR^{e1A})R^{b1A}$, $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{1A} está opcionalmente sustituido alcoxi C_{1-4};

cada R^{a1A}, R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{e1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6};

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

cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y $-OR^{a3}$;

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6};

R^4 y L^3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

L^1 se selecciona de un enlace, alquileno C_{1-6}, y haloalquileno C_{1-6};

L^2 se selecciona entre $-N(R^L)-$, -C(O)-, y $-N(R^L)C(O)-$; y

L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y -C(O)-;

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

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

En algunas modalidades:

X^1 es C o N;

X^2 es C o N;

X^3 es C o N;

X^4 es C o N;

X^5 es C o N;

al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4 es N;

cada ----- es independientemente un enlace simple o doble;

n es 1, 2, o 3;

m es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, o 2;

q es 0, 1 o 2;

uno de m y p no es 0;

El anillo A es un heteroarilo de 5 miembros;

el anillo B es fenilo;

El anillo C es cicloalquilo C_{5-7} o heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

El anillo D es heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada R^1 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-14}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros de R^1 están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{1A};

cada R^{1A} se selecciona independientemente $-S(O)R^{b1A}$, $-S(O)_2R^{b1A}$, $-S(O)NR^{c1A}R^{d1A}$, $-S(O)_2NR^{c1A}R^{d1A}$, y $-P(O)R^{f1A}R^{g1A}$;

cada R^{b1A}, R^{c1A}, R^{d1A}, R^{f1A}, y R^{g1A} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6};

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

cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, y $-OR^{a3}$;

cada R^{a3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, y alquinilo C_{2-6};

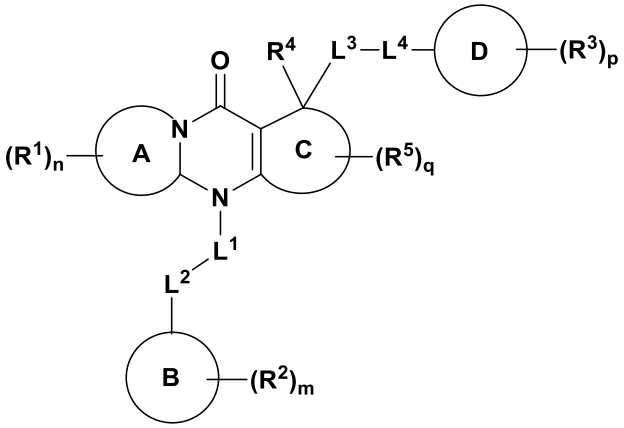
R^4 y L^3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4-7 miembros, que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^G seleccionados independientemente;

L^1 se selecciona de un enlace, alquileno C_{1-6}, y haloalquileno C_{1-6};

L^2 se selecciona entre -N(R^L)-, -C(O)-, y -N(R^L)C(O)-; y

L^4 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, y -C(O)-.

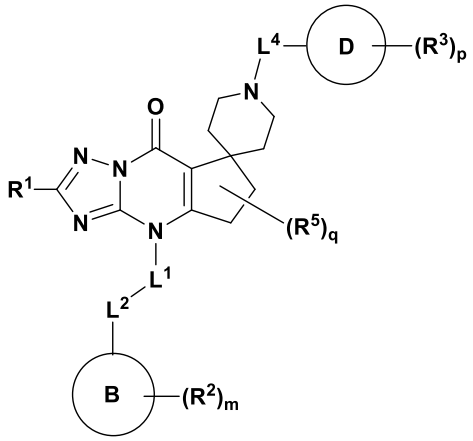
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

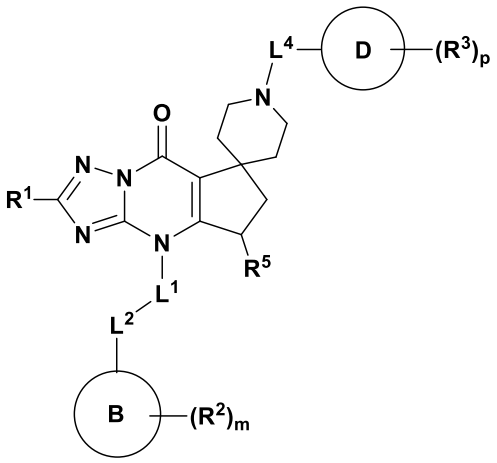
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

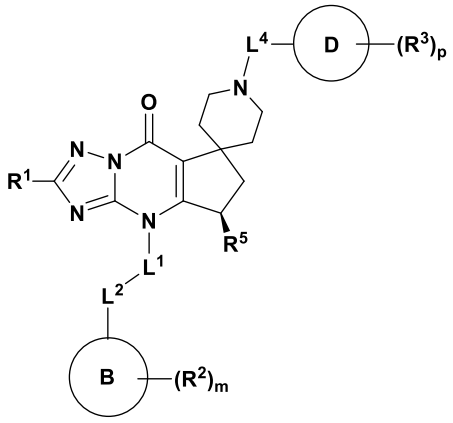
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

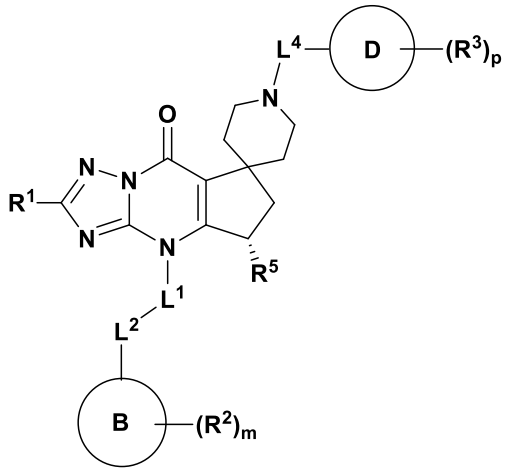
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IIIb:



IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

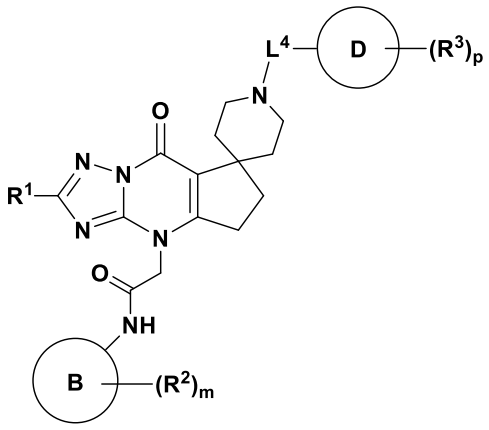
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IIIc:



IIIc

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

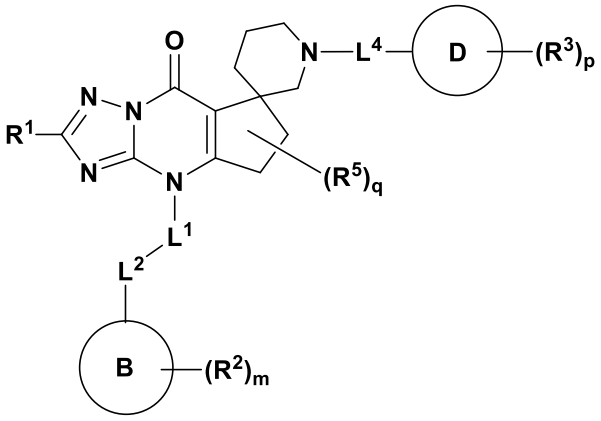
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

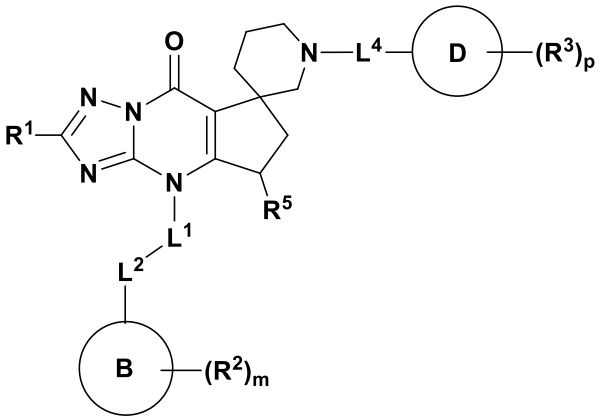
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula V:



V

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

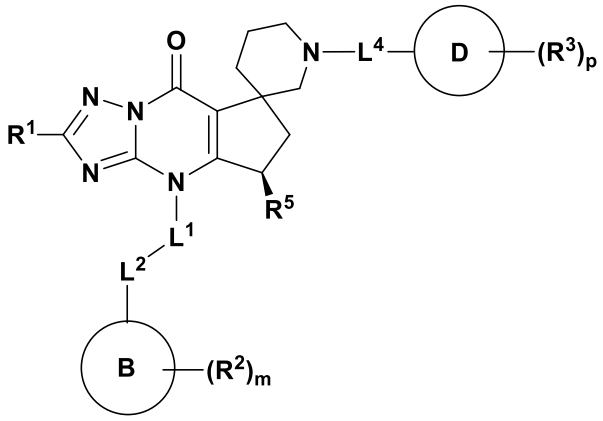
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Va:



Va

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

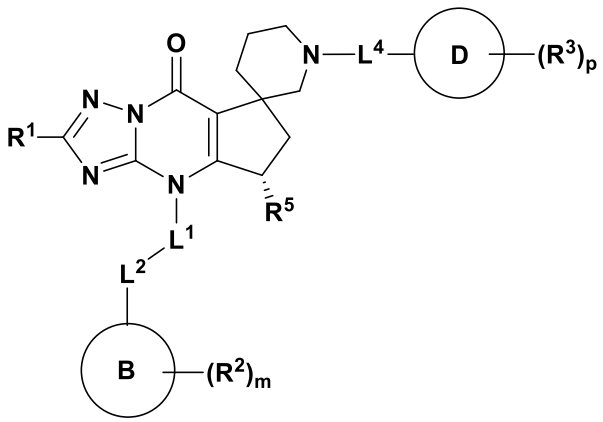
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Vb:



Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

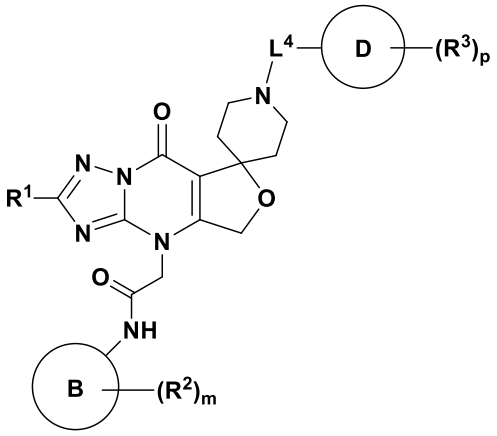
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Vc:



Vc

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

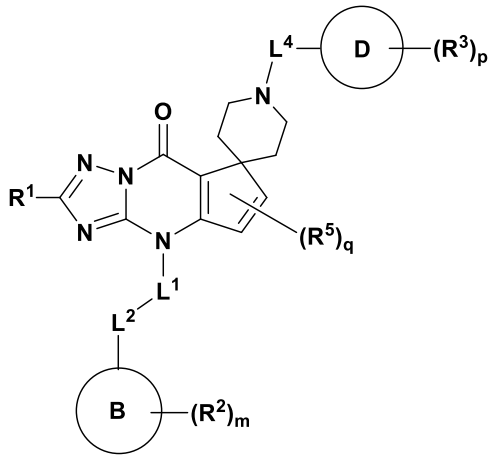
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VI:



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

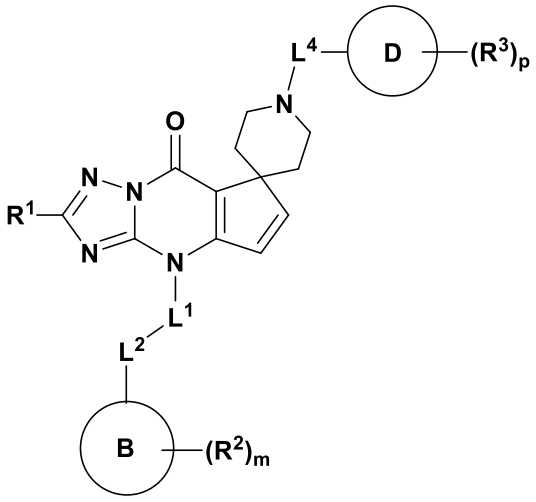
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

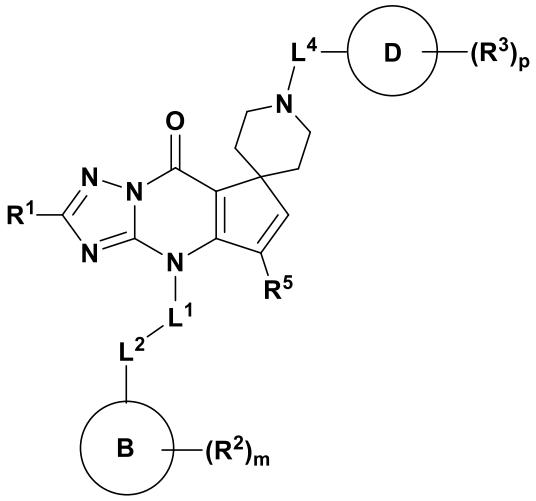
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIa:



VIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

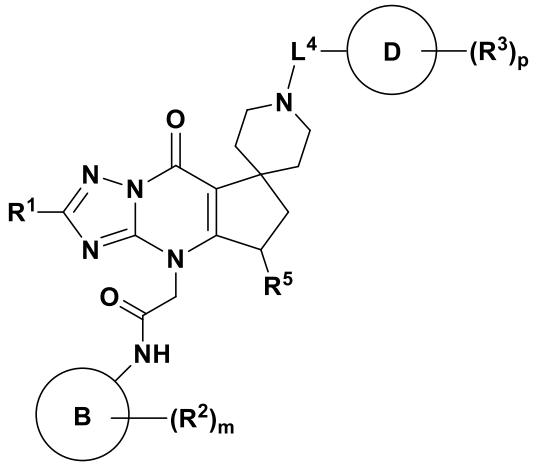
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIb:



VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

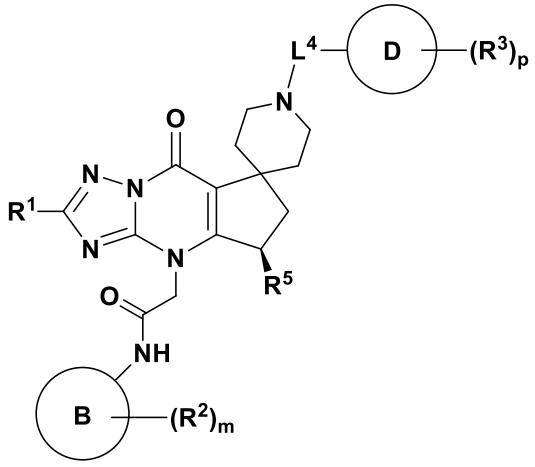
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

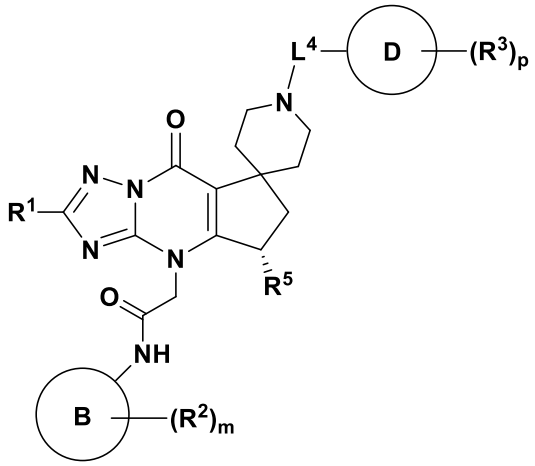
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIIa:



VIIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

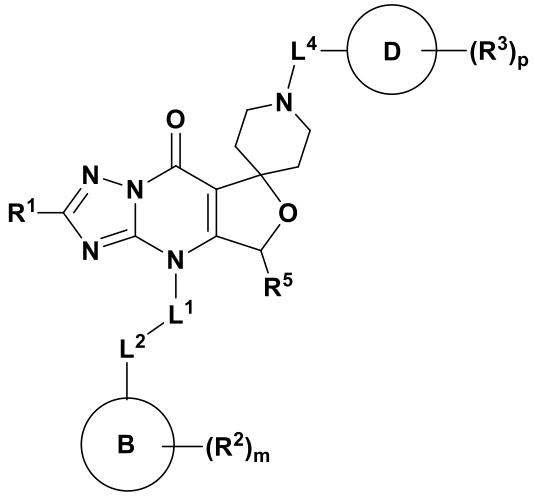
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VIIIb:



VIIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

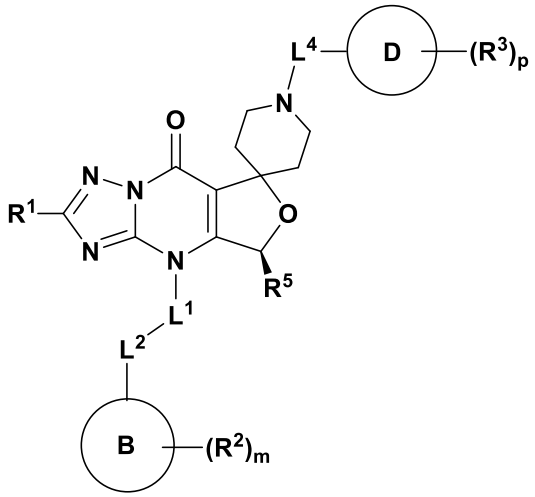
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

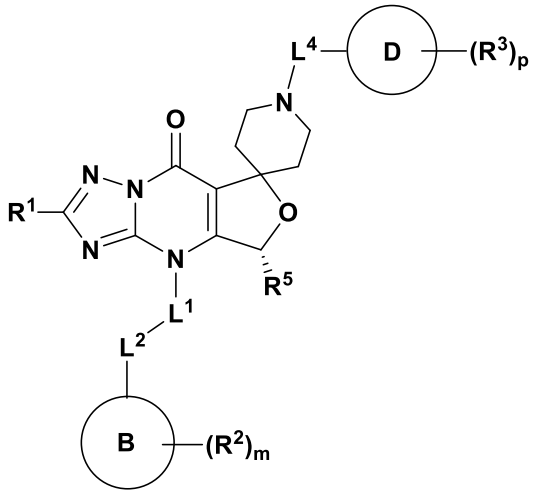
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IXa:



IXa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

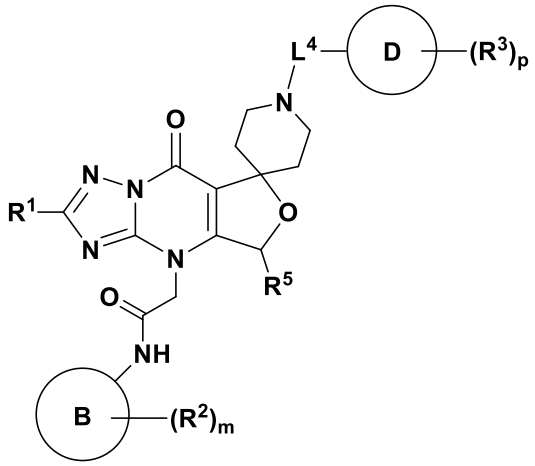
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IXb:



IXb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

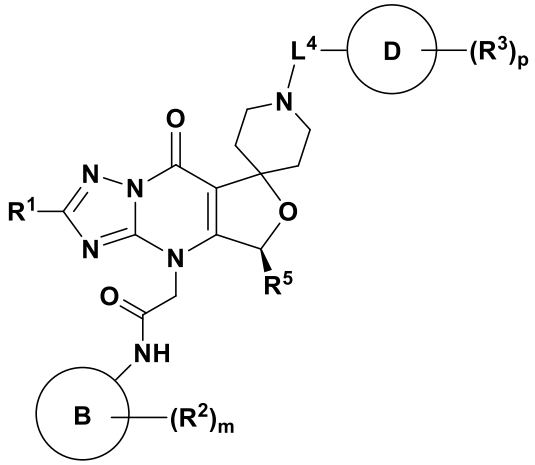
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula X:



X

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

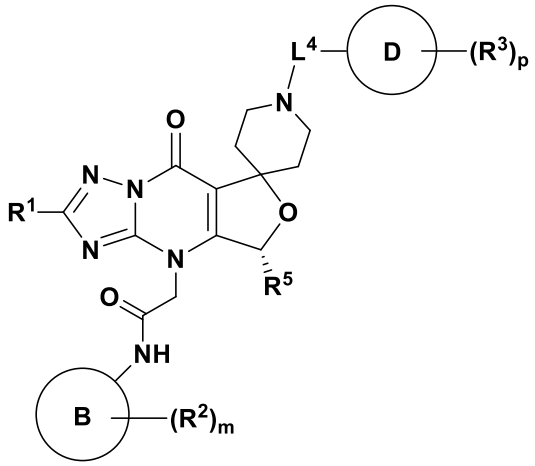
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xa:



Xa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

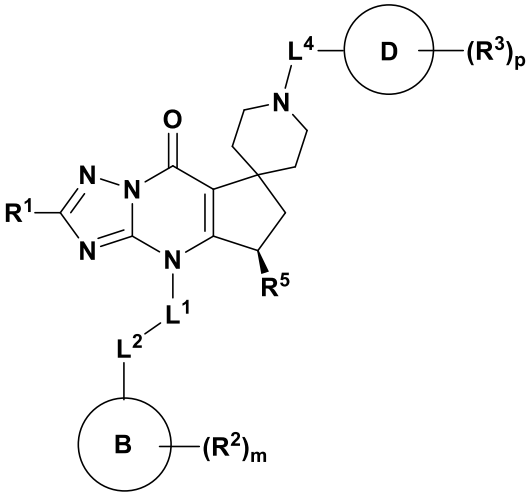
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Xb:



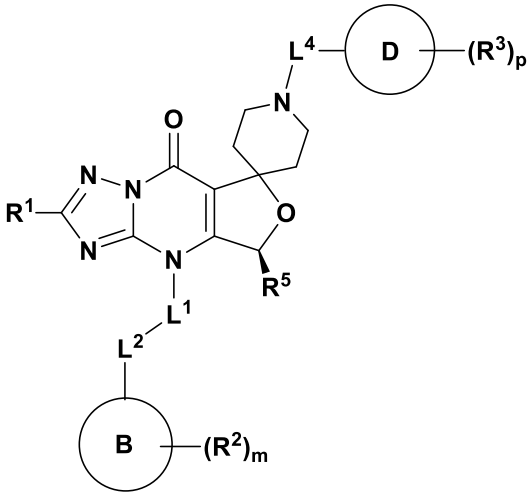
Xb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



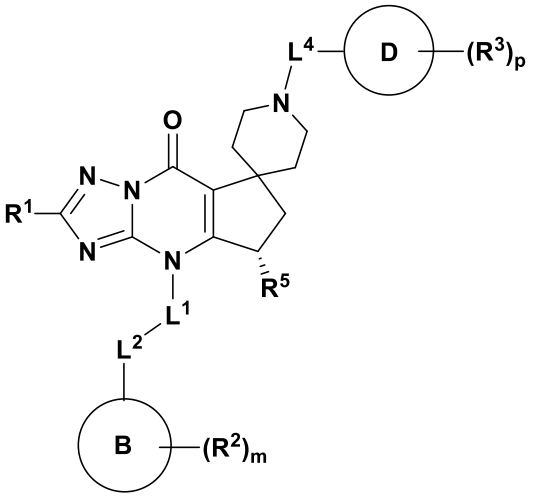
IIIb



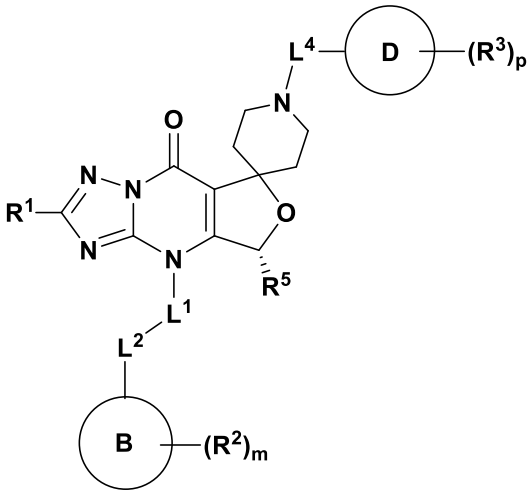
IXa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



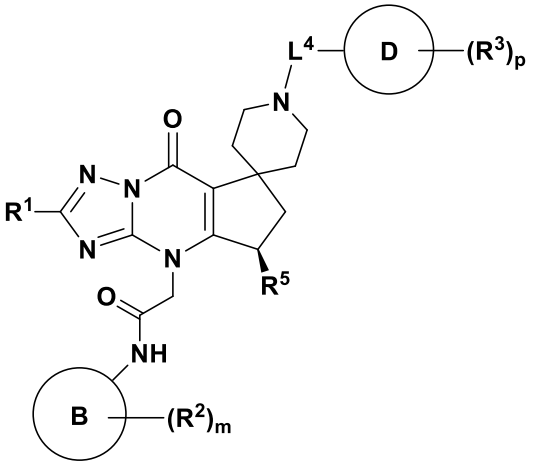
IIIc



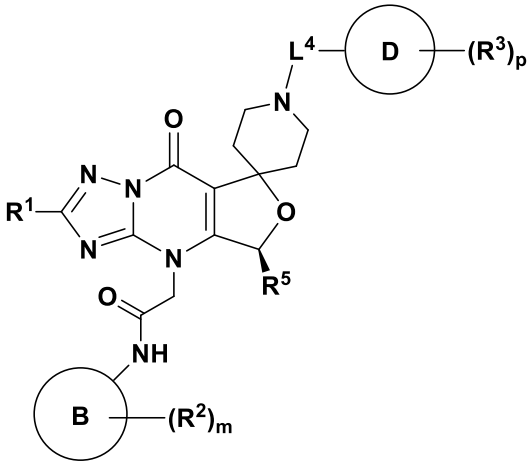
IXb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



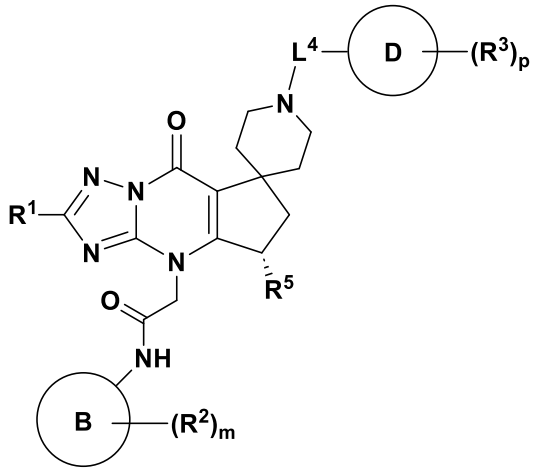
VIIIa



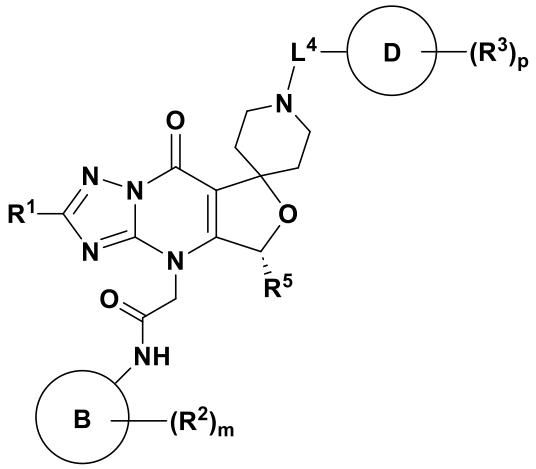
Xa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



VIIIb



Xb

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-(3-hydroxypicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-((3-hydroxypyridin-2-il)ilmetil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-2-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipiridina-2-l)metil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,3'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-

a)pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-2-fenil-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

4-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*,*N*-dimetilbenzamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

(*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(*N*,*S*-dimetilsulfonimidoil)fenil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-(3-fluoro-2-hidroxibencil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(1'-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-1'-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(2-aminopiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-

tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-metilpicolinamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoropiridin-2-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

(5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-cloro-6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilamino)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetilfenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((ciclopropil(metil)amino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-ciclopropiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

(*E*)-2-(2-(but-2-en-2-il)-1'-(5-hydroxy-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihydrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(2-(dimetilamino)propan-2-il)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclobutil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-

d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilquinolin-6-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)piperidin-

1-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metoxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-ciclopropil-5-hidroxipirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(7-hidroxiquinolina-8-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(1'-(2-amino-1,5-naftiridina-3-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(5-amino-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(tiazol-2-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-

7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilisonicotinamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(1'-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-((9*H*-purin-8-il)metil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(4-cloroquinolin-3-il)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilamino)-5-fluoropiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-en-2-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilisonicotinamida;

2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*:pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N* -metilisonicotinamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(1-(3-hidroxipiridin-2-il)etil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)propanoamida;

2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metiltiazol-5-carboxamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(morfolinometil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-((1*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilisoindolin-5-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(6-(etil(metil)amino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((2-metoxietil)(metil)amino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-morfolinopirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-

metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetilfenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(2-amino-6-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-etilpicolinamida;

5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-ciclopropilpicolinamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-

metil-8-oxo-2-(6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-3-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-(ciclopropilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-isopropilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metil-2-morfolinotiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxi-4-metiltiazol-5-il)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(5-isopropilpiridin-2-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metiltiazol-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-morfolinopiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-

d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclobutil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin]-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(6-(ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

5-(4-(2-((2-cloro-4-(ciclopropilfenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-

metilpicolinamida;

N-(4-bromo-2-(clorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-etilfenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-

metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2,4-diclorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2,4-diclorofenil-3-fluorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

il)acetamida;

N-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)-fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-metilfenil)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-etilfenil)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-

carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)acetamida;

N -(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4 *H*-espiro[furo[3,4- *d*][1,2,4]triazolo[1,5- *a*- pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-fluoro-4(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(4-cianopiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(4-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dietilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(isopropil(metil)amino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(ciclopropil(metil)amino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((*S*)-3-metilmorfolino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-

((*R*)-3-metilmorfolino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometilo)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carbonil)piridin-3-il)carbamato de metilo;

(2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometilo)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carbonil)piridin-3-il)carbamato de etilo;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ililmetil)-2,5-difluorophenil)-1'-(5-hydroxy-6-ilmetilpyrimidine-4-carbonil)-5-ilmetil-8-oxo-5,8-dihydro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(6-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-((*R*)-3-metilmorfolino)piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida;

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-etilfenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

N-(2,4-dicloro-3-fluorophenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-isopropilfenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(6-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida; y

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-

d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metil-2-morfolinotiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(4-bromo-2-(clorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-

metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida; y

N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(R)-2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-

difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(R)-2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-

il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metil-2-morfolinotiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(R)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(R)-N-(4-bromo-2-clorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-

(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida;

(R)-2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(R)-2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(R)-2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida; y

(R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-

carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(S)-2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-

carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(S)-2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metil-2-morfolinotiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-

il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(S)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(S)-N-(4-bromo-2-clorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-

carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida;

(S)-2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(S)-2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

(S)-2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida; y

(S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente es *N*-(2-

cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente es (R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente es (R)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente es (S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente es (S)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-

metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento es *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Se aprecia, además, que determinadas características de la invención que se describen, por motivos de claridad, en el contexto de modalidades independientes, también se pueden proporcionar en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de enlace divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace divalente incluya tanto la forma directa como la inversa del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -N(R^L)C(O)- incluye tanto -N(R^L)C(O)- y -C(O)N(R^L)- (*p. ej.* -NHC(O)- incluye tanto -NHC(O)- como -C(O)NH-). Cuyo la estructura requiere claramente un grupo enlazador, se entiende que las variables Markush enumeradas para ese grupo son grupos enlazadores.

El término "n-miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el

número de átomos formadores de anillos en una fracción donde el número de átomos formadores de anillos es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitucion puede estar en cualquier posicion químicamente accesible. Como se usa aquí, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, *p.ej.*, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "cada 'variable' se selecciona independientemente" significa sustancialmente lo mismo que "en cada ocurrencia, se selecciona 'variable'.

A lo largo de las definiciones, los términos "C_{n-m}" y "C_{m-n}" indican un rango que incluye los criterios de valoración, donde n y m son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-6}, y similares

Como se usa en la presente, el término "alquilo C_{n-m}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados que puede ser de cadena recta o ramificado, que tiene n a m carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, entre otros, grupos químicos tales como metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (n-Pr), isopropilo (iPr), n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, de 2 a 3 átomos de carbono, o 1 a

2 átomos de carbono.

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

Como se utiliza aquí, "C_{n-m} alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que tiene de n a m carbonos. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, entre otros, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi C_{n-m}”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (*por ejemplo*, n-propoxi e isopropoxi), butoxi (*por ejemplo*, n-butoxi y terc-butoxi) y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

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

Como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. En

algunas modalidades, un halo es F, Cl o Br. En algunas modalidades, un halo es F o Cl. En algunas modalidades, un halo es F. En algunas modalidades, un halo es Cl.

Como se usa en la presente, "haloalcoxi C_{n-m}" se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene n a m átomos de carbono. Los grupos haloalcoxi de ejemplo incluyen OCF_3 y $OCHF_2$. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi está fluorado únicamente. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

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

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo y alquenilo ciclado. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (*por ejemplo*, que tienen 2 anillos fusionados), espirociclos y anillos con puente (*por ejemplo*, un grupo bicicloalquilo con puente). Los átomos de carbono formadores de anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfuro (*por ejemplo*, C(O) o C(S)). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (*es decir*, con el que tiene un enlace en común) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos formadores de anillos (*es decir*, C_{3-10}). En algunas modalidades, el

cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-10} monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico C_{3-7}. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico C_{4-7}. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un espirociclo de C_{4-10} o cicloalquilo puenteado (por *ejemplo,* un grupo de cicloalquilo puenteado). Los grupos cicloalquilo ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptanoilo, biciclo[3.1.1]heptanoilo, biciclo[2.2.2]octanoilo, espiro[3.3]heptanoilo, y similares. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico (por *ejemplo,* que tiene 2 anillos fusionados) que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo seleccionado de N, O, S y B. En algunas modalidades, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 miembros de anillo heteroatómico independientemente seleccionados de N, O, S y B. En algunas modalidades, cualquier N formador de anillo en una porción heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 7, 8, 9 o 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 7, 8, 9 o 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico

de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O, S y B. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene de 5 a 10, de 5 a 7, de 3 a 7 o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos formadores de anillo, de 1 a 3 heteroátomos formadores de anillo, de 1 a 2 heteroátomos formadores de anillo o 1 heteroátomo formador de anillo. Cuyo el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo miembro del anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, entre otros, tienilo (o tiofenilo), furilo (o furanilo), pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2-dihidro-1,2-azaborina, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, azolilo, triazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisoxazolilo, imidazo [1,2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,5-naftiridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, triazolo[4,3-a]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, indazolilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un anillo no aromático (anillo saturado o parcialmente insaturado), en donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del heterocicloalquilo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de N, O, S y B, y en donde los átomos de carbono y heteroátomos que forman el anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más oxo o sulfido (*por ejemplo*, C(O), S(O), C(S), o $S(O)_2$, etc.). Cuyo un átomo de carbono o heteroátomo formador de anillo de un grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más oxo o sulfuro, el O o S de dicho grupo es adicional al número de átomos formadores de anillo especificados en el presente documento (*p. ej.*, un 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo es un grupo

heterocicloalquilo de 6 miembros, en donde un átomo de carbono formador de anillo está sustituido con un grupo oxo, y en donde el grupo heterocicloalquilo de 6 miembros está además sustituido con un grupo metilo). Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (*por ejemplo*, que tienen 2 anillos fusionados). En heterocicloalquilo se incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y policíclicos de 3 a 10, 4 a 10, 5 a 10, 4 a 7, 5 a 7 o 5 a 6 miembros. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos y anillos con puente (*por ejemplo*, un anillo biheterocicloalquilo puenteado de 5 a 10 miembros que tiene uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O, S y B). El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles enlaces.

También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (*es decir*, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado.

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

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

Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo son pirrolidin-2-ona (o 2-oxopirrolidinil), 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranil, tetrahidropiran, oxetanil, azetidinil, morfolino, tiomorfolino, piperazinil, tetrahidrofuranoil, tetrahidrotienil, piperidinil, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrahidrotiofenoilo, tetrahidrotiofenoil 1,1-dióxido, benzazapeno, azabiciclo[3.1.0]hexanilo, diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, oxobiciclo[2.1.1]hexanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, azabiciclo[3.1.1]heptanilo, diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, diazabiciclo[3.2.1]octanilo, oxobiciclo[2.2.2]octanilo, azabiciclo[2.2.2]octanilo, azaadamantanilo, diazaadamantanilo, oxo-adamantanilo, azaspiro[3.3]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, diazaspiro[3.3]heptanilo, azaspiro[3.5]nonanilo, 7-azaspiro[3.5]nonanilo, oxo-azaspiro[3.3]heptanilo, azaspiro[3.4]octanilo, diazaspiro[3.4]octanilo, oxo-azaspiro[3.4]octanilo, azaspiro[2.5]octanilo, diazaspiro[2.5]octanilo, azaspiro[4.4]nonanilo, diazaspiro[4.4]nonanilo, oxo-azaspiro[4.4]nonanilo, azaspiro[4.5]decanilo, diazaspiro[4.5]decanilo, diazaspiro[4.4]nonanilo, oxo-diazaspiro[4.4]nonanilo, oxo-dihidropiridazinilo, oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octanilo, oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, 3-oxopiperazinilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-piridinilo y similares.

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

carbono.

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

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

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

Como se usa en la presente, un “grupo enlazador alquileno” o “grupo enlazador alquileno” es un grupo enlazador de alquilo bivalente de cadena recta o ramificado (“grupo alquileno”). Por ejemplo, “cicloalquilo C_{o-p}-alquilo C_{n-m}-”, “arilo C_{o-p}-alquilo C_{n-m}-”, “fenilo-alquilo C_{n-m}-”, “heteroarilo-alquilo C_{n-m}-”, y “heterocicloalquilo-alquilo C_{n-m}-” contienen grupos enlazadores alquilo. Ejemplos de “grupos enlazadores alquilo” o “grupos alquileno” incluyen metileno, etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, propan-1,1-diilo y similares.

Como se usa en la presente, un "grupo enlazador haloalquilo" o "grupo enlazador haloalquileno" es un grupo enlazador de haloalquilo de cadena recta bivalente o ramificada ("grupo de haloalquileno"). Algunos ejemplos de grupos haloalquileno son $-CF_2-$, $-C_2F_4-$, -CHF-, $-CCl_2-$, -CHCl-, $-C_2Cl_4-$, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "grupo enlazador cicloalquilo" o "grupo enlazador cicloalquileno" es un grupo enlazador cicloalquilo bivalente de cadena recta o ramificada ("grupo cicloalquileno"). Ejemplos de "grupos enlazadores cicloalquilo" o "grupos cicloalquileno" incluyen ciclopropil-1,1,-diilo, ciclopropil-1,2-diilo,

ciclobutilo-1,3,-diilo, ciclopentilo-1,3,-diilo, ciclopentilo-1,4,-diilo, ciclohex-1,2,-diilo, ciclohex-1,3,-diilo, ciclohex-1,4,-diilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "grupo enlazador heterocicloalquilo" o un "grupo enlazador heterocicloalquileno" es un grupo enlazador heterocicloalquilo bivalente de cadena recta o ramificada ("grupo heterocicloalquileno"). Ejemplos de "grupos enlazantes heterocicloalquilo" o "grupos heterocicloalquileno" incluyen azetidina-1,2-diilo, azetidina-1,3-diilo, pirrolidina-1,2-diilo, pirrolidina-1,3-diilo, pirrolidina-2,3-diilo, piperidina-1,2-diilo, piperidina-1,3-diilo, piperidina-1,4-diilo, piperidina-2,3-diilo, piperidina-2,4-diilo, y similares.

Como se usa en la presente, un "grupo enlazador heteroarilo" o "grupo enlazador heteroarileno" es un grupo enlazador heteroarilo bivalente de cadena recta o ramificada ("grupo heteroarileno"). Ejemplos de "grupos enlazadores heteroarilo" o "grupos heteroarileno" incluyen pirazol-1,3-diilo, imidazol-1,2,-diilo, piridin-2,3-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-3,4-diilo y similares.

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

Como se usa aquí, el término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno (es decir,*, =O) como un sustituyente divalente,* formyo un grupo carbonilo cuyo se une a un carbono (*por ejemplo*, C = O o C (O)), o se une a un heteroátomo de nitrógeno o azufre que forma un grupo nitroso, sulfinilo o sulfonilo.

Como se usa en la presente, el término "independientemente seleccionado de" significa que cada ocurrencia de una variable o sustituyente (*por ejemplo,* cada R^G),

se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de la lista aplicable.

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

La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usyo un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido myélico, ácido málico, ácido láctico o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como Ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (*por ejemplo*, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras),

2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

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

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

Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (*por ejemplo*, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

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

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente

separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en el presente documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos proporcionados en el presente documento, o una sal de estos.

El término "compuesto", tal como se utiliza en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por su nombre o estructura como una forma tautómera particular pretenden incluir otras formas tautómeras a menos que se especifique lo contrario.

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

La presente aplicación también incluye sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de los compuestos que se describen en la presente memoria. Como se usa en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a los derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto base se modifica convirtiendo un ácido existente o una porción base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos, por ejemplo, aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, por ejemplo, ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales del

compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, alcoholes (*por ejemplo*, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

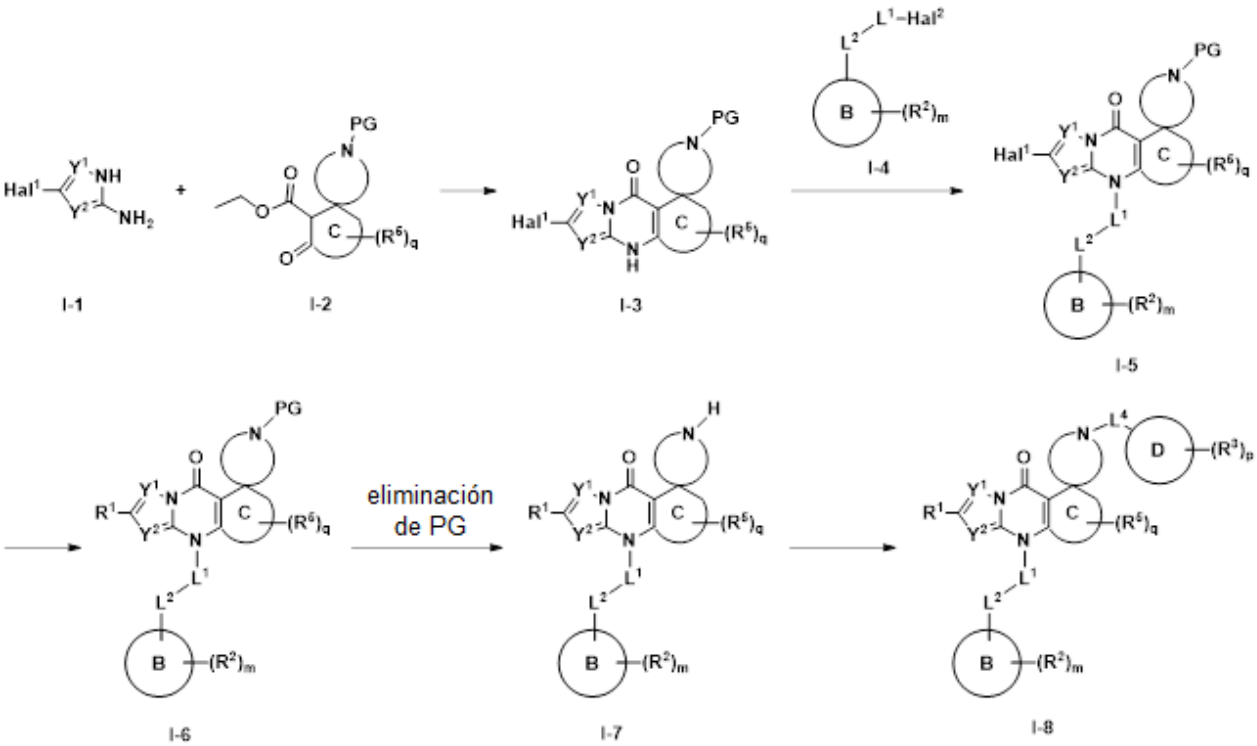
Síntesis

Los compuestos de la invención, incluidas sus sales, se pueden preparar usyo técnicas de síntesis orgánica conocidas y según diversas rutas sintéticas posibles. En los esquemas siguientes se proporcionan ejemplos de métodos sintéticos para preparar compuestos de la invención.

Compuesto de fórmula **I-8**, en donde Y^1 es N o CR^1; Y^2 es N o CR^1, puede prepararse de acuerdo con el proceso mostrado en el **Esquema I**. La condensación del compuesto **I-1** e **I-2** en condiciones adecuadas puede proporcionar el compuesto **I-3**. La alquilación del compuesto **I-3** con un haluro apropiado **I-4** en condiciones básicas proporciona el compuesto **I-5**. Se puede acceder al compuesto **I-6** desde el compuesto **I-5** a través de reacciones de reacción adecuadas (*por ejemplo*, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, S_NAr). La deprotección de **I-6** puede dar el compuesto **I-7**, que puede ser funcionalizado aún más a través de reacciones adecuadas (*por ejemplo,* reacción de acoplamiento de amida, S_N2,

aminación reductiva) para dar el producto **I-8**.

Esquema I



Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, *por ejemplo*, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y

deprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y deprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en TW Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd.* Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las reacciones se pueden controlar según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (*por ejemplo*, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (*por ejemplo*, UV-visible), o espectrometría de masas, o mediante cromatografía tal como alta cromatografía líquida de rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

Las expresiones "temperatura ambiente", "temperatura ambiente" y "rt", como se usan en el presente documento, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, *por ejemplo*, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en donde la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 ºC a aproximadamente 30 ºC.

Métodos de uso

La presente divulgación proporciona usos para los compuestos y composiciones descritos en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de la helicasa del síndrome de Werner (WRN). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son para uso en medicina (*por ejemplo*, como terapia). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección, en donde una patología subyacente está, total o parcialmente,

mediada por WRN. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles en la investigación como, por ejemplo, herramientas analíticas y/o compuestos de control en ensayos biológicos.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para administrar compuestos o composiciones proporcionados a un sujeto que los necesita. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para administrar compuestos o composiciones proporcionados a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para administrar compuestos o composiciones proporcionados a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección, en los que una patología subyacente está, total o parcialmente, mediada por WRN.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles como inhibidores de WRN. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir WRN en un sujeto que comprende administrar un compuesto o composición proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir WRN en una muestra biológica que comprenden poner en contacto la muestra con un compuesto o composición proporcionado.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal o composición de la divulgación. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección está asociada con una mutación de WRN. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección, en donde una patología subyacente está, total o parcialmente, mediada por WRN, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto o composición proporcionado.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una variedad de enfermedades y trastornos dependientes de WRN. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN es un cáncer.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN se asocia además con una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN está asociada además con la inestabilidad de microsatélites (MSI).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN está asociada además con la alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN está asociada además a una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR), inestabilidad de microsatélites (MSI) o una combinación de las mismas.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN está asociada además a una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR) e inestabilidad de microsatélites (MSI).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN está asociada además a una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR), alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o una combinación de las mismas.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con WRN está asociada además a una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR) y alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer asociado además con una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR). En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza, o se ha caracterizado, por presentar una reparación defectuosa de errores de coincidencia de ADN (dMMR).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer asociada además con inestabilidad de microsatélites (MSI). En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza, o se ha caracterizado, por presentar inestabilidad de microsatélites (MSI).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un cáncer asociada además con la alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza, o se ha caracterizado, por presentar alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer de recto, cáncer suprarrenal, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino. Tumor de Wilms, mesotelioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de sarcoma, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, glioblastoma y cáncer neuroendocrino.

En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para aumentar la supervivencia o la supervivencia libre de progresión en un paciente, que comprende administrar un compuesto proporcionado en el presente documento al paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene cáncer. En algunas modalidades, el paciente tiene una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la supervivencia libre de progresión se refiere al período de tiempo durante y después del tratamiento de un tumor sólido que un paciente vive con la enfermedad pero no empeora. La supervivencia libre de

progresión puede referirse al período de tiempo desde la primera administración del compuesto hasta la muerte o la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero. La progresión de la enfermedad puede definirse mediante RECIST v.1.1 (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), según la evaluación de un comité de revisión radiológica centralizado independiente. En algunas modalidades, la administración del compuesto da como resultado una supervivencia libre de progresión que es mayor que aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses. alrededor de 12 meses, alrededor de 16 meses o alrededor de 24 meses. En algunas modalidades, la administración del compuesto da como resultado una supervivencia libre de progresión que es al menos aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, o aproximadamente de 12 meses; y menos de aproximadamente 24 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 3 meses o aproximadamente 2 meses. En algunas modalidades, la administración del compuesto da como resultado un aumento en la supervivencia libre de progresión que es al menos aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, o alrededor de 12 meses; y menos de aproximadamente 24 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 3 meses o aproximadamente 2 meses.

La presente descripción proporciona además un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "célula" pretende referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

Tal como se usa en la presente, la expresión "poner en contacto" se refiere a unir los restos indicados en un sistema in vitro *o un sistema* in vivo*.* Por ejemplo, el "contacto" del WRN con un compuesto descrito en el presente documento incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento a un individuo o paciente, como un humano, que tenga el WRN, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto descrito en el presente documento en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga el WRN.

Como se usa en este documento, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico tal como una cantidad de cualquiera de las formas sólidas o sales de este como se describe en el presente documento que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse mediante el uso de técnicas conocidas por un experto

en la técnica.

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

Como se usa en la presente, la frase "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, solvente o material encapsulante. Los excipientes o portadores son generalmente seguros, no tóxicos y no biológicamente ni de otro modo indeseables e incluyen excipientes o portadores que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" como se define en el presente documento. *Véanse, por ejemplo, Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 21.ª ed*.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa, 2005; *Hybook of Pharmaceutical Excipients, 6.ª ed.*; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press y the American Pharmaceutical Association: 2009; *Hybook of Pharmaceutical Additives, 3.ª ed.*; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation y Formulation, 2.ª ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla, 2009.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentyo o mostryo la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir,* detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentyo o mostryo la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, invertir la

patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

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

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

Terapia de combinación

Se pueden usar uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos útiles para tratar enfermedades asociadas con WRN en combinación con los compuestos y sales proporcionados en el presente documento. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes se pueden administrar simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer, que se ven afectadas por múltiples vías de

señalización. Por ejemplo, una combinación puede incluir uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: radioterapias, inhibidores de la vía de daño del ADN (incluidos, entre otros, inhibidores de PARP, inhibidores de ATR, inhibidores de DNAPK, inhibidores de CHK1/2, e inhibidores de WEE1), anticuerpos o inhibidores de puntos de control inmunológico u otras terapias de activación inmunológica.

Los expertos en la técnica conocen métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos. Además, su administración está descrita en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en la “Physicians' Desk Reference” (PDR,*por ejemplo*, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, Nueva Jersey), cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia como si estuviera establecida. adelante en su totalidad.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra simultáneamente con un compuesto o sal proporcionado en el presente documento. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra después de la administración del compuesto o sal proporcionado en el presente documento. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra antes de la administración del compuesto o sal proporcionado en el presente documento. En algunas modalidades, el compuesto o sal proporcionado en el presente documento se administra durante un procedimiento quirúrgico. En algunas modalidades, el compuesto o sal proporcionado en el presente documento se administra en combinación con un agente terapéutico adicional durante un procedimiento quirúrgico.

Como se proporciona en el presente documento, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales se pueden combinar con los compuestos proporcionados en el presente documento en una forma de dosificación única o continua, o se pueden administrar simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación.

Cuyo se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas que se refieren a una combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*por ejemplo*, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral, o parenteral. Los métodos de administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción mediante catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, *por ejemplo*, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede realizarse en forma de una única dosis en bolo o puede realizarse, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones de la invención, el ingrediente activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma

de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuyo el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, soporte o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sobres, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blya, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula inferior a 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, *por ejemplo*, aproximadamente 40 mesh.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuyo se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en

formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente.

Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, teniendo este último la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones de la presente invención para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles.

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

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

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

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el criterio del prescriptor médico. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosis, características químicas (*por ejemplo*, hidrofobicidad) y la vía de administración. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in*

vitro o de modelos animales.

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

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a colorante fluorescente, etiqueta de espín, metal pesado o compuestos radiomarcados de la invención que serían útiles no solo en imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la proteína WRN en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar ligyos de proteína WRN mediante la unión por inhibición de un compuesto etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos bioquímicos de WRN que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópico" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, *que ocurre naturalmente). (i.e.*, naturalmente). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, ^{2}H (también escrito como D por "deuterio"), ^{3}H (también escrito como T por "tritium"), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionucleido que se incorpore a los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcable. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de etiquetado y competencia del WRN, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, o ^{35}S serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de radioimagen ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br serán

generalmente los más útiles.

Uno o más átomos constituyentes de los compuestos presentados en el presente documento pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas modalidades, uno o más átomos se reemplazan o sustituyen con deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación se pueden reemplazar por átomos de deuterio (*por ejemplo*, uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} de Fórmula I se pueden sustituir opcionalmente con átomos de deuterio, tales como $-CD_3$ siendo sustituido por $-CH_3$). En algunas modalidades, los grupos alquilo de las Fórmulas descritas (*por ejemplo*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-IV) pueden ser perdeuterados.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento (*p. ej.*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende al menos un átomo de deuterio.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento (*p. ej.*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende dos o más átomos de deuterio.

En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en el presente documento (*p. ej.*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende tres o más átomos de deuterio.

En algunas modalidades, para un compuesto proporcionado en la presente (*por ejemplo*, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio (*es decir*, el compuesto es "perdeuterado").

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un

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

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

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

Un compuesto radiomarcado de la invención se puede utilizar en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, se puede evaluar la capacidad de un compuesto recientemente sintetizado o identificado (*es decir*, un compuesto de prueba) para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la proteína WRN. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado por la unión a la proteína WRN se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

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

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos eran inhibidores de WRN como se describe a continuación.

EJEMPLOS

A continuación, se proporcionan procedimientos experimentales para compuestos de la invención. Las purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido a masas de Waters.La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Ver, *por ejemplo*, “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, *J. Combi. Chem*., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations y Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem*., 5, 670 (2003);

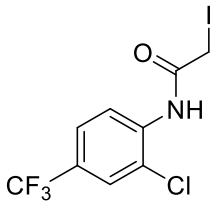
y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem*., 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados normalmente se sometieron a espectrometría de masas por cromatografía líquida analítica (LCMS, por su sigla en inglés) para comprobar la pureza.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron a escala preparativa mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC, por su sigla en inglés) con detector MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos.

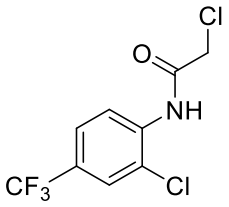
Se pueden utilizar aquí las siguientes abreviaturas: AcOH (ácido acético); Ac2O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (t-butoxicarbonilo); BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio); br (amplio); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano); DIAD (azidodicarboxilato de N,N'-diisopropilo); DIEA (N,N-diisopropiletilamina); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio); DMF (N,N-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); EA (acetato de etilo); FCC (cromatografía en columna ultrarrápida); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (hexafluorofosfato de N, N, N', N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (hercios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida – espectrometría de masas); LDA (diisopropilamida de litio); m (multiplete); M (molar); mCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramos(s)); min. (minutos); ml (mililitro(s)); mmol (milimoles); norte (normal); NCS (N-clorosuccinimida); NEt_3(trietilamina); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidinona); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); PPT(precipitado); RP-HPLC (cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa); rt (temperatura ambiente), s (singulete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); tert (terciario); tt (triplete de trillizos); TFA (ácido trifluoroacético); THF

(tetrahidrofurano); µg (microgramos); µl (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso). La salmuera es cloruro de sodio acuoso saturado. *In vacuo* es al vacío.

Intermedio 1: N-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-yodoacetamida



Paso 1: 2-cloro-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



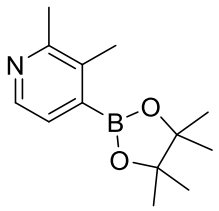
A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (8,0 g, 40,9 mmol) en DCM (90 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (3,25 ml, 40,9 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-yodoacetamida

Una mezcla de 2-cloro-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (6,9 g, 25,4 mmol) y yoduro de potasio (4,63 g, 27,9 mmol) se calentó en acetona (85 ml) a 60 °C. C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró

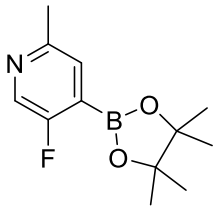
sobre un lecho de celite y se lavó con DCM y acetona. El filtrado se concentró y se usó sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_9H_7ClF_3INO$ $(M+H)^+$ m/z = 363,9; hallado $(M+H)^+$ m/z = 363,9.

Intermedio 2. 2,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



A una solución de 4-bromo-2,3-dimetilpiridina (55 mg, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota n-butillitio (2,5 M en hexanos, 177 µl, 0,44 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante otra hora antes de la adición gota a gota de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (72,4 µl, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante otra hora antes de inactivarla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se usaron directamente en la síntesis del Ejemplo 42 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{13}H_{21}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 234.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 152.0 (masa para ácido borónico).

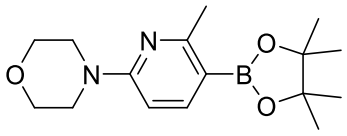
Intermedio 3. 5-Fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-piridina (100 mg, 0,49 mmol),

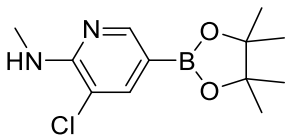
bis(pinacolato)diboro (189 mg, 0,74 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (80,8 mg, 0,10 mmol), y se calentó KOAc (97,2 mg, 0,99 mmol) en dioxano (2,5 ml) a 95 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró y se usó directamente en la síntesis del Ejemplo 44 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{12}H_{18}BFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 238.1; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 156.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 4. 4-(6-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina

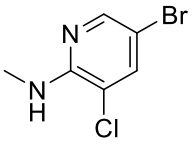


Una mezcla de 4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)morfolina (200 mg, 0,78 mmol), bis(pinacolato)diboro (296 mg, 1,17 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (63,5 mg, 0,08 mmol) y KOAc (153 mg, 1,56 mmol) en dioxano (3,9 ml) se calentó a 95 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 50. LCMS calculado para $C_{16}H_{26}BN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 305.2; hallado 305.1.

Intermedio 5. 3-Cloro-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



Paso 1: 5-Bromo-3-cloro-N-metilpiridin-2-amina

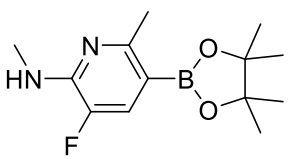


Se agitó una mezcla de 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-piridina (150 mg, 0,71 mmol) y metilamina (2,0 M en THF, 0,89 ml, 1,78 mmol) en dioxano (2,34 ml) a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 30%) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_6H_7BrClN_2$ $(M+H)^+$ m/z = 221.0; hallado 220.9.

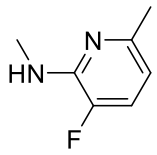
Paso 2: 3-cloro-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-3-cloro-*N*-metilpiridin-2-amina (135 mg, 0,61 mmol), bis(pinacolato)diboro (232 mg, 0,91 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (74,7 mg, 0,09 mmol) y KOAc (179 mg, 1,83 mmol) en dioxano (3,0 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 51. LCMS calculado para $C_{12}H_{19}BClN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 269.1; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 187.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 6. 3-fluoro-*N*,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

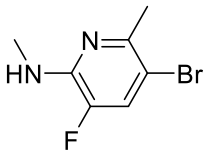


Paso 1: 3-fluoro-N,6-dimetilpiridin-2-amina



Una mezcla de 2,3-difluoro-6-metil-piridina (250 mg, 1,94 mmol) y metilamina (2,0 M en THF, 2,90 ml, 5,81 mmol) en DMSO (6,5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_7H_{10}FN_2$ $(M+H)^+$ m/z = 141.1; hallado 141.1.

Paso 2: 5-Bromo-3-fluoro-N,6-dimetilpiridin-2-amina

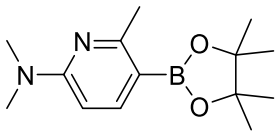


Se agitó durante la noche una mezcla de 3-fluoro-*N*,6-dimetilpiridin-2-amina (178 mg, 1,27 mmol) y *N*-bromosuccinimida (249 mg, 1,40 mmol) en acetonitrilo (6,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_7H_9BrFN_2$ $(M+H)^+$ m/z = 219.0; hallado 219.0.

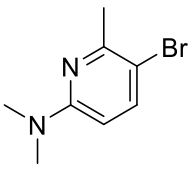
Paso 3: 3-Fluoro-N,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-*N*,6-dimetilpiridin-2-amina (100 mg, 0,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (174 mg, 0,68 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (37,3 mg, 0,05 mmol), y KOAc (89,6 mg, 0,91 mmol) en dioxano (3.4 ml) se calentó a 95 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del **Ejemplo 53**. LCMS calculado para $C_{13}H_{21}BFN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 267.2; hallado 267.1.

Intermedio 7. *N,N*,6-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



Paso 1: 5-Bromo-N,N,6-trimetilpiridin-2-amina



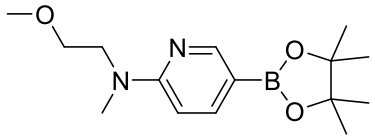
Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina (400 mg, 2,11 mmol) y dimetilamina (2,0 M en THF, 3,16 ml, 6,32 mmol) en THF (4,2 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió más dimetilamina (2,0 M en THF, 3,16 ml, 6,32 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante otras 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se

filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_8H_{12}BrN_2$ $(M+H)^+$ m/z = 215.0; hallado 215.0.

Paso 2: N,N,6-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

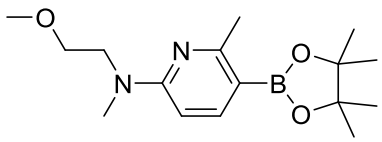
Una mezcla de 5-bromo-*N*,*N*,6-trimetilpiridin-2-amina (100 mg, 0,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (177 mg, 0,70 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (57,0 mg, 0,07 mmol) y KOAc (137 mg, 1,39 mmol) en dioxano (2,3 ml) se calentó a 100 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 54. LCMS calculado para $C_{14}H_{24}BN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 263.2; hallado 263.2.

Intermedio 8. *N*-(2-Metoxietil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



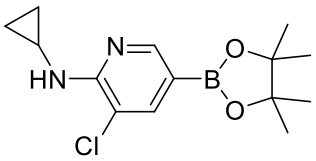
Una mezcla de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (150 mg, 0,67 mmol) y 2-metoxi-*N*-metiletan-1-amina (161 µl, 1,48 mmol) se agitó en dioxano (3,4 ml) a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se usó directamente en la síntesis del Ejemplo 55 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{15}H_{26}BN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 293.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 211.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 9. *N*-(2-metoxietil)-*N*,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



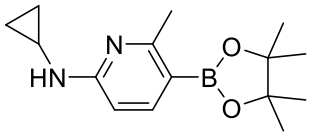
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del *N*,*N*,6-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, con 2-metoxi-*N*-metiletan-1-amina sustituyendo a la dimetilamina en el paso 1 para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 56. LCMS calculado para $C_{16}H_{28}BN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 307.2; hallado 307.1.

Intermedio 10. 3-cloro-*N*-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



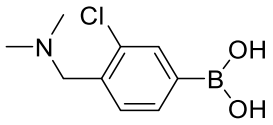
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del 3-cloro-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina con ciclopropanamina sustituyendo a la dimetilamina en el paso 1 para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 58. LCMS calculado para $C_{14}H_{21}BClN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 295.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 213.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 11. *N*-Ciclopropil-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



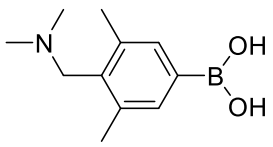
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del *N*,*N*,6-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, con ciclopropanamina sustituyendo a la dimetilamina en el paso 1 para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 59. LCMS calculado para $C_{15}H_{24}BN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 275.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 193.2 (masa para ácido borónico).

Intermedio 12. Ácido (3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)borónico



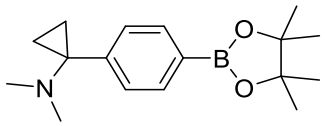
Una mezcla de ácido (3-cloro-4-formil-fenil)borónico (400 mg, 2,17 mmol), dimetilamina (2,0 M en THF, 2,17 ml, 4,34 mmol), 1 gota de AcOH y triacetoxiborohidruro de sodio (690 mg, 3,25 mmol) en THF (8,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron directamente en la síntesis del Ejemplo 61 y del Ejemplo 76 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_9H_{14}BClNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 214.1; hallado 214.1.

Intermedio 13. Ácido (4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetilfenil)borónico

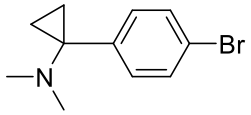


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de ácido (3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)borónico, reemplazyo el ácido (4-formil-3,5-dimetil-fenil)borónico para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 62 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{11}H_{19}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 208.2; hallado 208.2.

Intermedio 14. *N,N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-amina



Paso 1: 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilciclopropan-1-amina

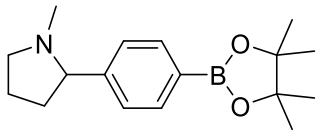


Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanamina (600 mg, 2,83 mmol), formaldehído (37 % en peso en agua, 632 µl, 8,49 mmol), 1 gota de AcOH y triacetoxiborohidruro de sodio (1,50 g, 7,07 mmol) en THF (11,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 20%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{11}H_{15}BrN$ $(M+H)^+$ m/z = 240.0; hallado 240.0.

Paso 2: N,N-Dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-amina

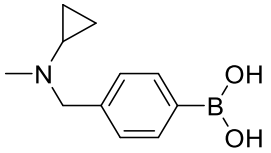
Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-*N*,*N*-dimetilciclopropan-1-amina (680 mg, 2,83 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,08 g, 4,25 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (231 mg, 0,28 mmol) y KOAc (834 mg, 8,50 mmol) en dioxano (14,2 ml) se calentaron a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 20%) para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 63 y Ejemplo 79. LCMS calculado para $C_{17}H_{27}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 288.2; hallado 288.2.

Intermedio 15. 1-Metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de *N*,*N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-amina, reemplazyo la 1-(4-bromofenil)ciclopropanamina en el paso 1 con 2-(4-bromofenil)pirrolidina para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 64 y el Ejemplo 80. LCMS calculado para $C_{17}H_{27}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 288,2; hallado 288,2.

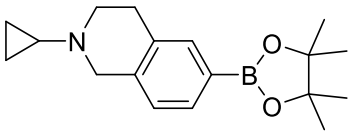
Intermedio 16. Ácido (4-((ciclopropil(metil)amino)metil)fenil)borónico



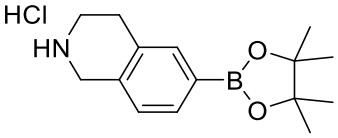
Una mezcla de ácido (4-formilfenil)borónico (20 mg, 0,13 mmol), *N*-metilciclopropanamina (16,7 µl, 0,20 mmol), 1 gota de AcOH y triacetoxiborohidruro de

sodio (42,4 mg, 0,20 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron directamente en la síntesis del Ejemplo 65 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{11}H_{17}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 206.1; hallado 206.1.

Intermedio 17. 2-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Paso 1: clorhidrato de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

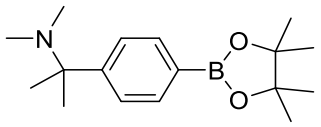


A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,33 mmol) en DCM (1,7 ml) se añadió HCl (4 N en dioxano, 825 µl, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (sal HCl). LCMS calculado para $C_{15}H_{23}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 260.2; hallado 260.1.

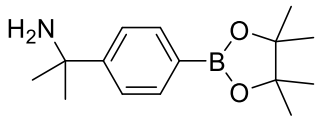
Paso 2: 2-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Una mezcla de clorhidrato de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (98,7 mg, 0,33 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (80,6 µl, 0,4 mmol) y cianoborohidruro de sodio (23,1 mg, 0,37 mmol) se calentaron en MeOH (1,7 ml) a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 66 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{18}H_{27}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 300.2; hallado 300.2.

Intermedio 18. *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-amina



Paso 1: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-amina



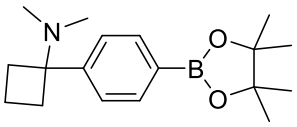
A una solución de (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,27 mmol) en DCM (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (4 N en dioxano, 1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (sal HCl).

Paso 2: N,N-Dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-amina

A una solución de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-amina (residuo concentrado del Paso 1) en DCM (2,0 ml) se añadió DIPEA (90 µl),

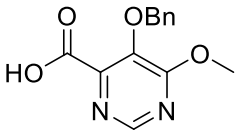
formaldehído (37 % en peso en agua, 0,2 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la capa orgánica se aisló, se secó sobre MgSO4, se filtró, se concentró a presión reducida y se usó directamente en la síntesis del Ejemplo 78 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{17}H_{29}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 290.2; hallado 290.2.

Intermedio 19. *N*,*N*-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutan-1-amina

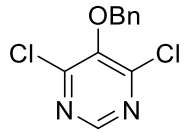


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis de *N*,*N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-amina, reemplazyo el (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo en el paso 1 con (1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 81. LCMS calculado para $C_{18}H_{29}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 302.2; hallado 302.2.

Intermedio 20. Ácido 5-(benciloxi)-6-metoxipirimidina-4-carboxílico

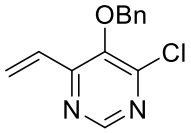


Paso 1: 5-(benciloxi)-4,6-dicloropirimidina



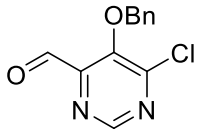
A una solución de 4,6-dicloropirimidin-5-ol (20 g, 121 mmol) en DMF (500 ml) se le añadió bromuro de bencilo (28,8 ml, 242,46 mmol) y carbonato potásico (50 g, 363 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 60 ºC durante 1 hora y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{11}H_9Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$ m/z = 255.0; hallado 255.0.

Paso 2: 5-(benciloxi)-4-cloro-6-vinilpirimidina



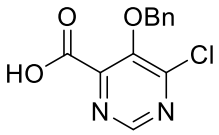
A una solución de 5-(benciloxi)-4,6-dicloropirimidina (29 g, 113,7 mmol) en dioxano (300 ml) y agua (60 ml) se añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (15,23 g, 113,7 mmol), carbonato de potasio (31,4 g, 227,4 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (4,64 g, 5,68 mmol). Después de agitar a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{13}H_{12}ClN_2O$ $(M+H)^+$ m/z = 247.1; hallado 247.1.

Paso 3: 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carbaldehído



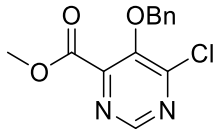
A una solución de 5-(benciloxi)-4-cloro-6-vinilpirimidina (22 g, 89 mmol) en THF (400 ml) y agua (200 ml) se le añadió periodato de sodio (57,2 g, 267 mmol) y OsO_4 (28,34 ml, 4,46 mmol, 4 % en agua) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{12}H_{10}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 249.0; hallado 249.0.

Paso 4: ácido 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxílico



A una solución de 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carbaldehído (residuo concentrado del paso 3) en DMF (300 ml) se añadió oxona (54 g, 89 mmol) a 0 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{12}H_{10}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 265.0; hallado 265.0.

Paso 5: 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo

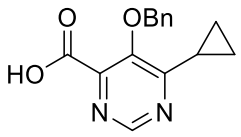


A una solución de ácido 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxílico (residuo concentrado del paso 4) en DMF (200 ml) se le añadió carbonato de potasio (13,5 g, 98 mmol) y yodometano (11 ml, 178 mmol) a 0 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{13}H_{12}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 279.1; hallado 279.1.

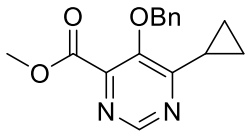
Paso 6: ácido 5-(benciloxi)-6-metoxipirimidina-4-carboxílico

A una solución de 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,36 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió NaOH (2 N en agua, 0,2 ml, 0,4 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla HCl (4 N en dioxano, 0,1 ml, 0,4 mmol). Luego, la mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco, que se usó en la síntesis del Ejemplo 91. LCMS calculado para $C_{13}H_{13}N_2O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 261.1; hallado 261.1.

Intermedio 21. Ácido 5-(benciloxi)-6-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico



Paso 1: 5-(benciloxi)-6-ciclopropilpirimidina-4-carboxilato de metilo



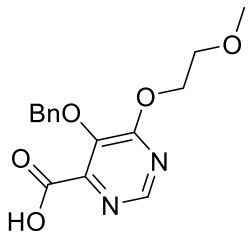
A una solución de 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (105 mg, 0,38 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió ácido ciclopropilborónico (64,7 mg, 0,75 mmol), carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (31 mg, 0,04 mmol). Tras agitar a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{16}H_{17}N_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 285.1; hallado 285.1.

Paso 2: ácido 5-(benciloxi)-6-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico

A una solución de 5-(benciloxi)-6-ciclopropilpirimidina-4-carboxilato de metilo (78 mg, 0,27 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió NaOH (2N en agua, 0,2 ml, 0,4 mmol). Tras agitar a 60°C durante 1 hora, se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,1 ml, 0,4 mmol) a la mezcla. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco, que se usó en la síntesis del

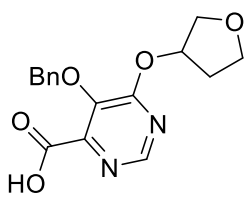
Ejemplo 92. LCMS calculado para $C_{15}H_{15}N_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 271.1; hallado 271.1.

Intermedio 22. Ácido 5-(benciloxi)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carboxílico



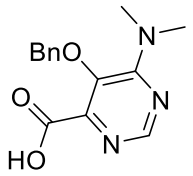
A una solución de 2-metoxietano-1-ol (31 ul, 0,39 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 16 mg, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriarla nuevamente a 0ºC. A esta mezcla se le añadió una solución de 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (55 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,5 ml), luego la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml), luego las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 93. LCMS calculado para $C_{15}H_{17}N_2O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 305.1; hallado 305.1.

Intermedio 23. Ácido 5-(benciloxi)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxílico

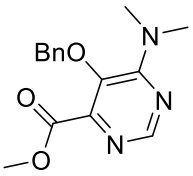


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del ácido 5-(benciloxi)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carboxílico, reemplazyo el 2-metoxietan-1-ol con tetrahidrofuran-3-ol para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 94. LCMS calculado para $C_{16}H_{17}N_2O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 317.1; hallado 317.1.

Intermedio 24. Ácido 5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidin-4-carboxílico



Paso 1: 5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo



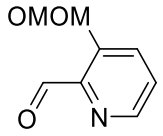
A una solución de 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,18 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 450 uL, 0,9 mmol). Tras agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{15}H_{18}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 288.1; hallado 288.1.

Paso 2: ácido 5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxílico

A una solución de 5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxilato de

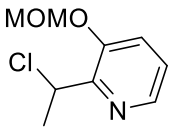
metilo (46 mg, 0,16 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió NaOH (2N en agua, 0,2 ml, 0,4 mmol). Tras agitar a 60°C durante 1 hora, se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,1 ml, 0,4 mmol) a la mezcla. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco, que se usó en la síntesis del Ejemplo 95. LCMS calculado para $C_{14}H_{16}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 274.1; hallado 274.1.

Intermedio 25. 3-(metoximetoxi)picolinaldehído

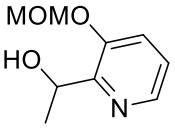


Una mezcla de 3-hidroxipiridina-2-carbaldehído (5,0 g, 40,6 mmol) y K_2CO_3 (16,8 g, 121,8 mmol) en DMF anhidra (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de enfriar a 5 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de cloro(metoxi)metano (6,17 ml, 81,2 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a 5-10ºC durante otras 2 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 103. LCMS calculado para $C_8H_{10}NO_3$ $(M+H)^+$ m/z = 168.1; hallado 168.0.

Intermedio 26. 2-(1-cloroetil)-3-(metoximetoxi)piridina



Paso 1: 1-(3-(metoximetoxi)piridin-2-il)etan-1-ol



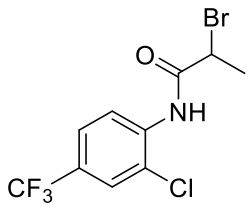
A una solución de 3-(metoximetoxi)picolinaldehído (1,0 g, 4,1 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 2,7 ml, 8,1 mmol) a -78 °C. Una vez completada la adición, se dejó calentar la solución a 0ºC y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NH_4Cl(40 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 20%) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_9H_{14}NO_3$ $(M+H)^+$ m/z = 184.1; hallado 184.1.

Paso 2: 2-(1-cloroetil)-3-(metoximetoxi)piridina

A una solución de 1-(3-(metoximetoxi)piridin-2-il)etan-1-ol (300 mg, 1,64 mmol) y trifenilfosfina (2,1 g, 8,2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (1,1 g, 8,2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó añadiendo agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en

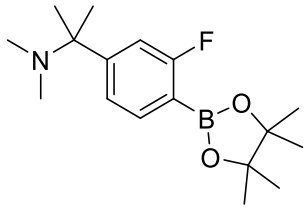
DCM (0 a 100%) para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 121. LCMS calculado para $C_9H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 202.1; hallado 202.1.

Intermedio 27. 2-Bromo-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)propanamida

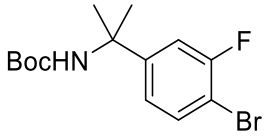


A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)anilina (1,00 g, 5,11 mmol) en DCM (10 ml) a ºC se le añadió bromuro de 2-bromopropionilo (590 µl, 5,62 mmol) gota a gota, seguido de la adición de DIPEA (2,23 ml, 12,8 mmol) gota a gota. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con una solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con DCM tres veces. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en la síntesis del Ejemplo 122 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{10}H_9BrClF_3NO$ $(M+H)^+$ m/z = 330.0; hallado 330.0.

Intermedio 28. 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N,N-dimetilpropan-2-amina

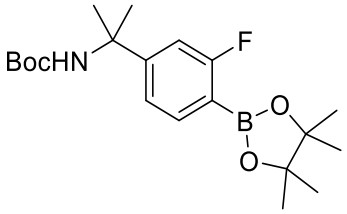


Paso 1: (2-(4-bromo-3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)propan-2-amina (100,0 mg, 0,44 mmol) y Boc_2O (0,14 g, 0,66 mmol) en etanol (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente y luego la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 30%) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{14}H_{20}BrFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 332.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 276.1.

Paso 2: (2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

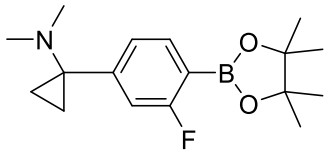


Una mezcla de (2-(4-bromo-3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo(120 mg, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (140 mg, 0,55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (68,0 mg, 0,07 mmol) y KOAc (108 mg, 1,1 mmol) se calentó en dioxano (2,3 ml) a 105 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 40%) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{20}H_{32}BFNO_4$ $(M+H)^+$ m/z = 380.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 324.2.

Paso 3: 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N,N-dimetilpropan-2-amina

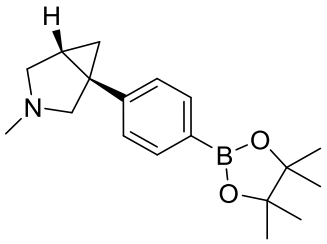
A una solución de (2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (4,0 N en dioxano, 1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (2.0 ml). A esta mezcla se le añadió DIPEA (90 ul), formaldehído (37 % en agua, 0,2 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (170,3 mg, 0,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se añadió $NaHCO_3$ saturado y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado que se usó directamente en la síntesis del Ejemplo 127 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}BFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 308.2; hallado 308.2.

Intermedio 29. 1-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N,N-dimetilciclopropan-1-amina



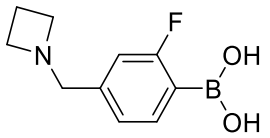
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 28, reemplazyo la 2-(4-bromo-3-fluorofenil)propan-2-amina en el paso 1 con 1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclopropan-1-amina para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis de los Ejemplos 128, 201, 224 y 225 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{17}H_{26}BFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 306.2; hallado 306.2.

Intermedio 30. (1*S*,5*R*)-3-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



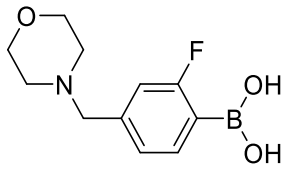
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 28, reemplazyo la 2-(4-bromo-3-fluorofenil)propan-2-amina con (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano para proporcionar el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 130. LCMS calculado para $C_{18}H_{27}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 300,2; hallado 300,2.

Intermedio 31. Ácido (4-(Azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)borónico



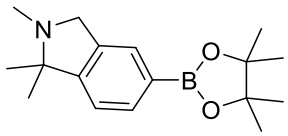
Una solución de ácido (2-fluoro-4-formil-fenil)borónico (0,10 g, 0,60 mmol) y azetidina (0,10 g, 1,79 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (290,3 mg, 1,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró a presión reducida y se usó directamente en la síntesis del Ejemplo 131 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{10}H_{14}BFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 210.1; hallado 210.1.

Intermedio 32. Ácido (2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)borónico



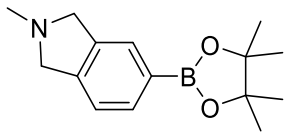
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 31, reemplazyo la azetidina con morfolina para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 132. LCMS calculado para $C_{11}H_{16}BFNO_3$ $(M+H)^+$ m/z = 240.1; hallado 240.1.

Intermedio 33. 1,1,2-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 28, paso 2, reemplazyo la 2-(4-bromo-3-fluorofenil)propan-2-amina con 5-bromo-1,1,2-trimetilisoindolina para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 133. LCMS calculado para $C_{17}H_{27}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 288,2; hallado 288,2.

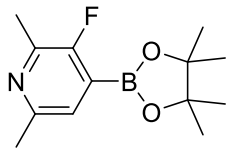
Intermedio 34. 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 28, pasos 2 y 3, reemplazyo el (2-(4-bromo-3-

fluorofenil))propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo con 5-bromoisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo para dar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 134. LCMS calculado para $C_{15}H_{23}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 260.2; hallado 260.2.

Intermedio 35. 3-Fluoro-2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

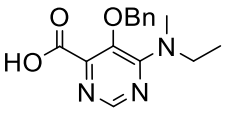
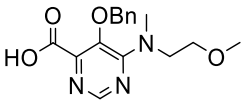
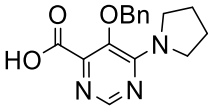
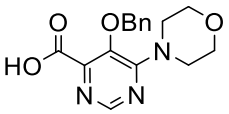
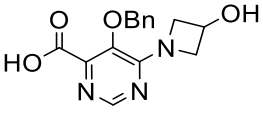
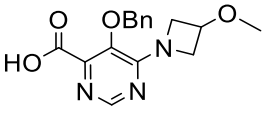


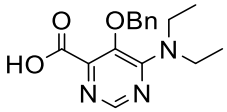
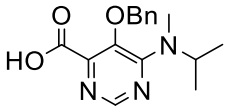
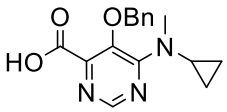
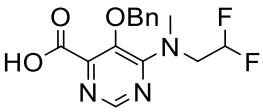
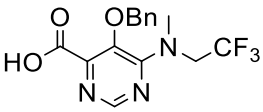
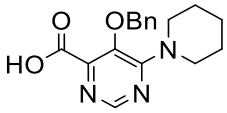
Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetil-piridina (200,0 mg, 0,98 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM, (160,1 mg, 0,20 mmol), bis(pinacolato)diboro (373,4 mg, 1,47 mmol)y acetato potásico (192,4 mg, 1,96 mmol) se agitó en dioxano (5,0 ml) a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se usaron en la síntesis del Ejemplo 137 y el Ejemplo 185 y los Ejemplos 284-288 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{13}H_{20}BFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 252.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 170.1 (masa para ácido borónico).

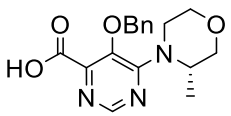
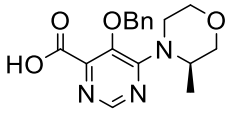
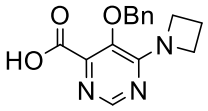
Intermedios 36-45.

Los siguientes intermedios de la Tabla I-A se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio 24, usyo la amina correspondiente en lugar de dimetilamina.

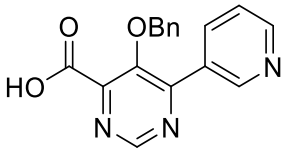
Tabla I-A.

Intermedio	Usado para Ejemplo Síntesis	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
36	**144**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(etil(metil)amino)pirimidin-4-carboxílico	288,1
37	**145**		Ácido 5-(benciloxi)-6-((2-metoxietil)(metil)amino)pirimidina-4-carboxílico	318,1
38	**146**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico	300,1
39	**147**		Ácido 5-(benciloxi)-6-morfolinopirimidina-4-carboxílico	316,1
40	**151**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico	302,1
41	**152**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico	316,1

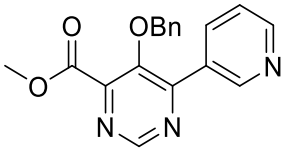
Intermedio	Usado para Ejemplo Síntesis	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
42	**249**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(dietilamino)pirimidin-4-carboxílico	302,1
43	**250**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(isopropil(metil)amino)pirimidina-4-carboxílico	302,1
44	**251**		ácido 5-(benciloxi)-6-(ciclopropil(metil)amino)pirimidina-4-carboxílico	300,1
45	**252**		ácido 5-(benciloxi)-6-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)pirimidin-4-carboxílico	324,1
46	**253**		ácido 5-(benciloxi)-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)pirimidin-4-carboxílico	342,1
47	**254**		Ácido 5-(benciloxi)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico	314,1

Intermedio	Usado para Ejemplo Síntesis	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
48	**255**		Ácido (S)-5-(benciloxi)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-carboxílico	330,1
49	**256**		Ácido (R)-5-(benciloxi)-6-(3-metilmorfolino)pirimidina-4-carboxílico	330,1
50	**257**		Ácido 6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidin-4-carboxílico	286,1

Intermedio 51. Ácido 5-(benciloxi)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-carboxílico



Paso 1: 5-(benciloxi)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

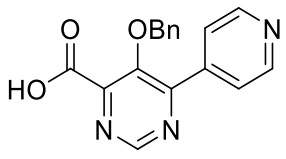


A una solución de 5-(benciloxi)-6-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,72 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió 3-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (294 mg, 1,44 mmol), carbonato de cesio (701 mg, 2,15 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (59 mg, 0,07 mmol). Tras agitar a 85 °C durante 1 hora en nitrógeno, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 322,1; hallado 322,1.

Paso 2: ácido 5-(benciloxi)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-carboxílico

A una solución de 5-(benciloxi)-6-(piridin-3-il)pirimidina-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió NaOH (2 N en agua, 0,2 ml, 0,4 mmol). Tras agitar a 60°C durante 1 hora, se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,1 ml, 0,4 mmol) a la mezcla. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco, que se usó en la síntesis del Ejemplo 148. LCMS calculado para $C_{17}H_{14}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 308,1; hallado 308,1.

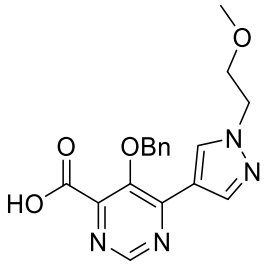
Intermedio 52. Ácido 5-(benciloxi)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 51, reemplazyo la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

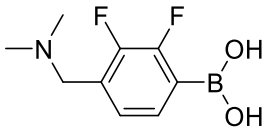
il)piridina con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el paso 1 para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 149. LCMS calculado para $C_{17}H_{14}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 308,1; hallado 308,1.

Intermedio 53. Ácido 5-(benciloxi)-6-(1-(2-metoxietil)-*1H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-carboxílico



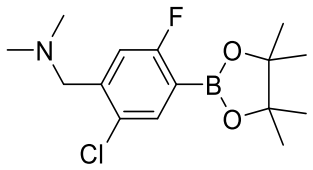
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 51, con 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en sustitución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Paso 1 para obtener el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 150. LCMS calculado para $C_{18}H_{19}N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 355.1; hallado 355.1.

Intermedio 54. Ácido (4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)borónico

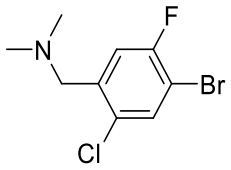


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 12, reemplazyo el ácido (3-cloro-4-formil-fenil)borónico con ácido (2,3-difluoro-4-formilfenil)borónico para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 159 y el Ejemplo 281. LCMS calculado para $C_9H_{13}BF_2NO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 216.1; hallado 216.1.

Intermedio 55. 1-(2-Cloro-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina



Paso 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina



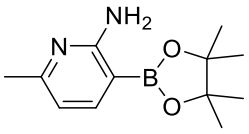
Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-5-fluoro-benzaldehído (250 mg, 1,05 mmol), dimetilamina (2,0 M en THF, 1,05 ml, 2,11 mmol), 1 gota de AcOH y triacetoxiborohidruro de sodio (335 mg, 1,58 mmol) en DCE (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_9H_{11}BrClFN$ $(M+H)^+$ m/z = 266.0; hallado 265.9.

Paso 2: 1-(2-cloro-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

Una mezcla de 1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetilmetanamina (100 mg, 0,38 mmol), bis(pinacolato)diboro (143 mg, 0,56 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (30,6 mg, 0,04 mmol) y KOAc (110 mg, 1,13 mmol) en dioxano (1,9 ml) se calentó a 100 °C durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura

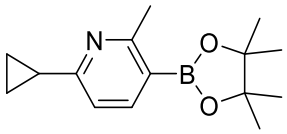
ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y se utilizó en la síntesis del Ejemplo 162 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{15}H_{23}BClFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 314.1; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 232.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 56: 6-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



Una mezcla de 3-bromo-6-metilpiridin-2-amina (200,0 mg, 1,07 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (174,7 mg, 0,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (407,3 mg, 1,60 mmol), y acetato de potasio (209,9 mg, 2,14 mmol) se agitó en dioxano (5,0 ml) a 100 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron en la síntesis del Ejemplo 167 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{12}H_{20}BN_2O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 235.2; hallado 235.1.

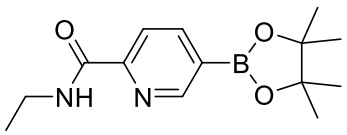
Intermedio 57. 6-ciclopropil-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



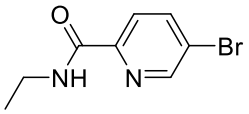
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 56, reemplazyo la 3-bromo-6-metilpiridin-2-amina con 3-bromo-6-ciclopropil-2-metilpiridina para proporcionar el producto deseado, que se

utilizó en la síntesis del Ejemplo 142 y el Ejemplo 169. LCMS calculado para $C_{15}H_{23}BNO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 260.2; hallado 260.1.

Intermedio 58. *N*-Etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida



Paso 1: 5-bromo-N-etilpicolinamida



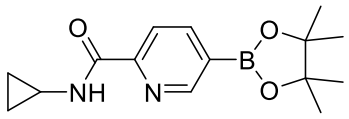
A la solución de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (600,0 mg, 2,97 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió HATU (1,47 g, 3,86 mmol), DIPEA (2,1 ml, 0,01 mol)y etilamina (2,0 M en THF, 2,23 ml, 4,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua 4 veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 30%) para obtener el producto deseado como un sólido amarillo. LCMS calculado para $C_8H_{10}BrN_2O$ $(M+H)^+$ m/z = 229.0; hallado 229.1.

Paso 2: N-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida

Una mezcla de 5-bromo-N-etilpicolinamida (230,0 mg, 1,07 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (82,0 mg, 0,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (382,5 mg, 1,51 mmol) y acetato potásico (246,4 mg, 2,51 mmol) en dioxano (4,0 ml) a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la

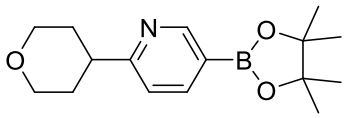
mezcla se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron en la síntesis del Ejemplo 171 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{14}H_{22}BN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 277.2; hallado 277.2.

Intermedio 59. *N*-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 58, reemplazyo la etilamina en el paso 1 con ciclopropilamina para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 172. LCMS calculado para $C_{15}H_{22}BN_2O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 289.2; hallado 289.1.

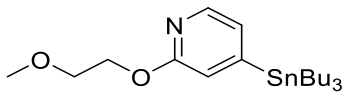
Intermedio 60. 2-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una mezcla de 5-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridina (100,0 mg, 0,41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (67,5 mg, 0,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (157,3 mg, 0,62 mmol) y acetato de potasio (81,1 mg, 0,83 mmol) se agitaron en dioxano (2,0 ml) a 100 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron

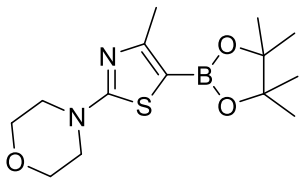
en la síntesis del Ejemplo 174 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{16}H_{25}BNO_3$ $(M+H)^+$ m/z = 290.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z =208.1. (masa para ácido borónico).

Intermedio 61. 2-(2-metoxietoxi)-4-(tributilestanil)piridina

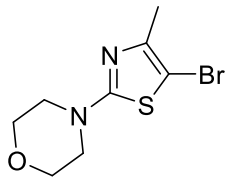


A una solución de 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina (92,8 mg, 0,40 mmol) en THF (4,0 ml) a -78 °C se le añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos, 240 µl, 0,60 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante otra hora antes de la adición gota a gota de cloruro de tributilestaño (162,8 µl, 0,60 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora antes de inactivarla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron directamente en la síntesis del Ejemplo 179 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{20}H_{38}NO_2Sn$ $(M+H)^+$ m/z = 444.2; hallado 444.2.

Intermedio 62. 4-(4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)morfolina



Paso 1: 4-(5-bromo-4-metiltiazol-2-il)morfolina

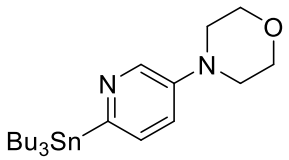


Una mezcla de 2,5-dibromo-4-metiltiazol (300 mg, 1,17 mmol), morfolina (305 uL, 3,50 mmol) y acetato de potasio (573 mg, 5,84 mmol) se calentó a 120° C en DMSO (5,0 ml) durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_8H_{12}BrN_2OS$ $(M+H)^+$ m/z = 263.0; hallado 263.0.

Paso 2: 4-(4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)morfolina

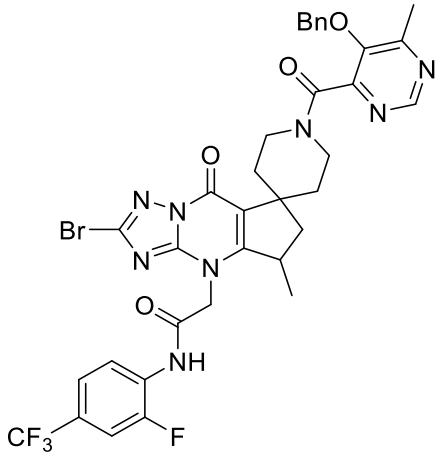
A una solución de 4-(5-bromo-4-metiltiazol-2-il)morfolina (100 mg, 0,38 mmol) en THF (4,0 ml) a -78 °C se le añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos, 272 µL, 0,68 mmol) gota a gota. Tras la adición completa, la mezcla se agitó a -78 °C durante otra hora antes de añadir gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (233 µl, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante otra hora antes de inactivarla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron directamente en la síntesis del Ejemplo 186 sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{14}H_{24}BN_2O_3S$ $(M+H)^+$ m/z = 311.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 229.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 63. 4-(6-(tributilestanil)piridin-3-il)morfolina

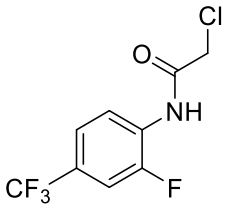


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 61, reemplazyo el 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)piridina con 4-(6-bromopiridin-3-il)morfolina para proporcionar el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 191. LCMS calculado para $C_{21}H_{39}N_2OSn$ $(M+H)^+$ m/z = 455.2; hallado 455.2

Intermedio 64. 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único)

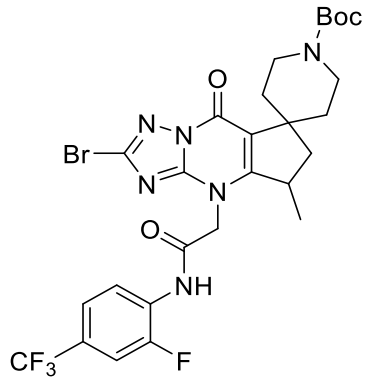


Paso 1: 2-cloro-N-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida



A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (10,0 g, 55,83 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (4,44 ml, 55,83 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

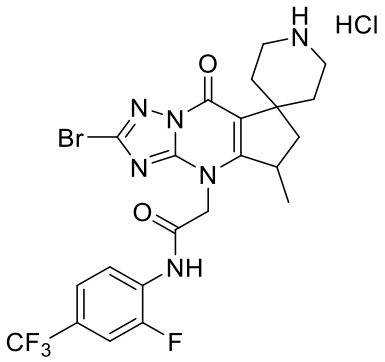
Paso 2: 2-bromo-4-(2-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butil



Una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 27, paso 5, pico 2, 2,50 g, 5,70 mmol), 2-cloro-*N*-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida (1,60 g, 6,27 mmol), DIPEA (1,49 ml, 8,56 mmol) y yoduro potásico (0,95 g, 5,70 mmol) en NMP (25 ml) se agitó a 35 °C durante 15 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y luego se

purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{27}H_{30}BrF_4N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 657.1; hallado 657.2.

Paso 3: clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-clorhidrato de piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

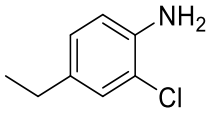


A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (3,30 g, 5,02 mmol) en DCM (50 ml) se le agregó HCl (4-6 N en 2-propanol, 10,0 ml, ~50 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de diluir con éter dietílico (20 ml). La mezcla se agitó durante otros 10 minutos, luego el precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con pequeñas cantidades de éter dietílico y luego se secó al vacío. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{22}H_{22}BrF_4N_6O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 557.1; hallado 557.0.

Paso 4: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.

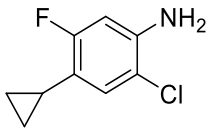
A una solución de clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (2,60 g, 4,38 mmol), ácido 5-benciloxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,28 g, 5,25 mmol) y DIPEA (2,29 ml, 13,1 mmol) en THF (25 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 4,02 ml, 6,57 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (10 ml) y se añadió agua (20 ml) gota a gota. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y luego con heptano. Luego los sólidos se secaron al vacío para dar el producto deseado, que se usó en la síntesis de los Ejemplos 193-201. LCMS calculado para $C_{35}H_{32}BrF_4N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 783.2; hallado 783.0.

Intermedio 65. 2-Cloro-4-etilanilina



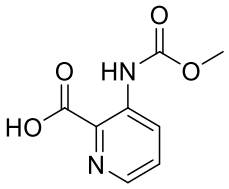
A una solución de 4-etilanilina (0,36 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) a 0 °C se añadió NCS (0,60 g, 4,50 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta rt y se agitó durante 2 horas. A continuación, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 20%) para proporcionar el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 215 y el Ejemplo 228. LCMS calculado para $C_8H_{11}ClN$ $(M+H)^+$ m/z = 156.1; hallado 156.1.

Intermedio 66. 2-Cloro-4-ciclopropil-5-fluoro-anilina

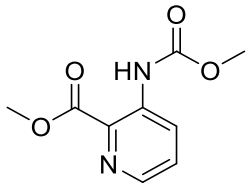


Una mezcla de 2-cloro-4-bromo-5-fluoro-anilina (0,45 g, 2,00 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,34 g, 4,01 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (163,7 mg, 0,20 mmol), y fosfato de potasio (1,28 g, 6,0 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml) se aspiró y se rellenó con N_2. La reacción se agitó a 90 ºC durante 26 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano (0 a 30%) para obtener el producto deseadoque se utilizó en la síntesis de los Ejemplos 218 y 235. LCMS calculado para $C_9H_{10}ClFN$ $(M+H)^+$ m/z = 186.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 186.1.

Intermedio 67. Ácido 3-((metoxicarbonil)amino)picolínico



Paso 1: 3-((metoxicarbonil)amino)picolinato de metilo



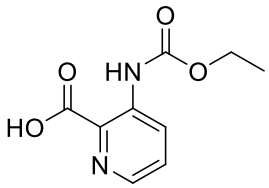
A una solución de 3-aminopicolinato de metilo (200 mg, 1,31 mmol) en DCM (5

ml) se le añadió carbonato de potasio (363 mg, 2,63 mmol) y cloroformiato de metilo (200 uL, 2,63 mmol). Después de agitar a 45 °C durante 2 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_9H_{11}N_2O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 211,1; hallado 211,1.

Paso 2: ácido 3-((metoxicarbonil)amino)picolínico

A una solución de 3-((metoxicarbonil)amino)picolinato de metilo (50 mg, 0,24 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió NaOH (2 N en agua, 0,2 ml, 0,4 mmol). Tras agitar a 60°C durante 1 hora, se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,1 ml, 0,4 mmol) a la mezcla. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco, que se usó en la síntesis del Ejemplo 258. LCMS calculado para $C_8H_9N_2O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 197.1; hallado 197.1.

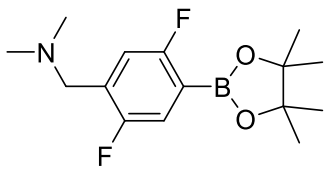
Intermedio 68. Ácido 3-((etoxicarbonil)amino)picolínico



El compuesto del título se preparó usyo procedimientos similares a los descritos para la síntesis del Intermedio 67, reemplazyo el cloroformiato de metilo con cloroformiato de etilo en el paso 1 para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 259. LCMS calculado para $C_9H_{11}N_2O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 211,1;

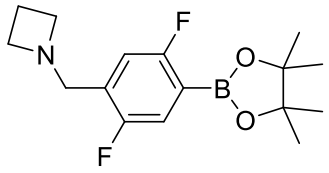
hallado 211,1.

Intermedio 69. 1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*,*N*-dimetilmetanamina



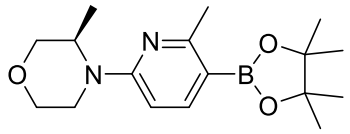
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 55, reemplazyo el 4-bromo-2-cloro-5-fluoro-benzaldehído en el Paso 1 con 4-bromo-2,5-difluoro-benzaldehído, para proporcionar el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 273, Ejemplo 278 y Ejemplo 280. LCMS calculado para $C_{15}H_{23}BF_2NO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 298.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 216.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 70. 1-(2,5-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina



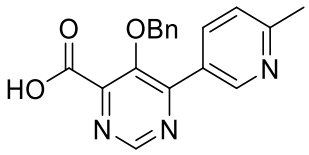
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 55, reemplazyo el 4-bromo-2-cloro-5-fluoro-benzaldehído con 4-bromo-2,5-difluoro-benzaldehído y reemplazyo la dimetilamina con azetidina en el Paso 1, para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis de los Ejemplos 274, 277, 279 y 283. LCMS calculado para $C_{16}H_{23}BF_2NO_2$ $(M+H)^+$ m/z = 310.2; hallado $(M+H-82)^+$ m/z = 228.1 (masa para ácido borónico).

Intermedio 71. (*R*)-3-Metil-4-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina



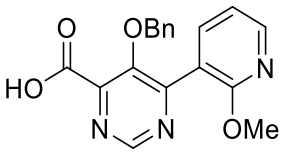
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 7, reemplazyo la dimetilamina con (*R*)-3-metilmorfolina reemplazyo la dimetilamina en el Paso 1 para producir el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 276. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}BN_2O_3(M+H)^+$ m/z = 319.2; hallado 319.1.

Intermedio 72. Ácido 5-(benciloxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 51, con ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Paso 1 para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 289. LCMS calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 322,1; hallado 322,1.

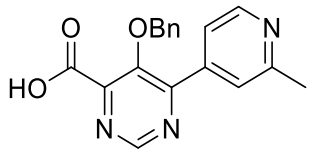
Intermedio 73. Ácido 5-(benciloxi)-6-(2-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para

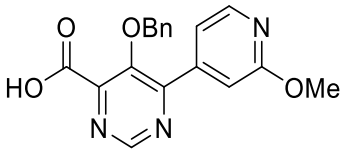
la síntesis del Intermedio 51, con ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico sustituyendo a 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Paso 1 para obtener el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 290. LCMS calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 338,1; hallado 338,1,

Intermedio 74. Ácido 5-(benciloxi)-6-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-carboxílico



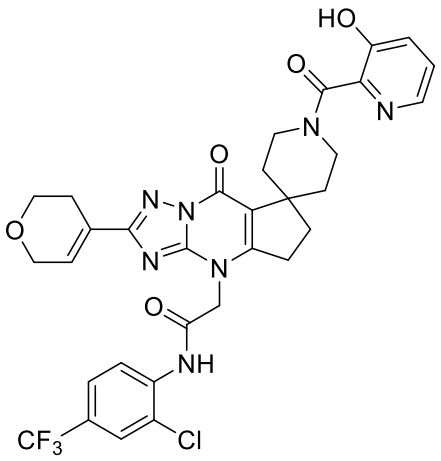
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 51, con ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Paso 1 para obtener el producto deseado, que se utilizó en la síntesis del Ejemplo 291. LCMS calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 322,1; hallado 322,1.

Intermedio 75. Ácido 5-(benciloxi)-6-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-4-carboxílico

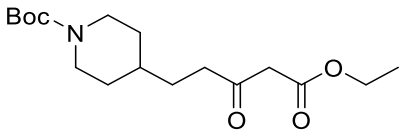


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 51, con 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Paso 1 para obtener el producto deseado, que se usó en la síntesis del Ejemplo 292. LCMS calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 338,1; hallado 338,1,

Ejemplo 1. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



Paso 1. 4-(5-etoxi-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



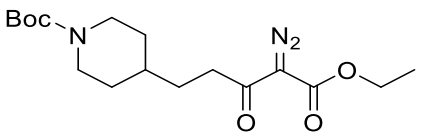
Preparación de la solución 1: A una suspensión de $MgCl_2$ (2,66 g, 28,0 mmol) y Et_3N (5,04 ml, 36,1 mmol) en acetonitrilo (245 ml) se le añadió malonato de etilo y potasio (4,17 g, 24,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Preparación de la solución 2: A una solución de ácido 3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)propanoico (3,00 g, 11,7 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió CDI (2,08 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Usyo un embudo de adición, se añadió gota a gota la Solución 1 a la Solución 2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se inactivó con

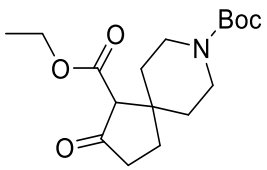
agua y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{17}H_{30}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z = 328.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 228.1.

Paso 2. 4-(4-diazo-5-etoxi-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(5-etoxi-3,5-dioxopentil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,82 g, 11,7 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió Et_3N (1,79 ml, 12,8 mmol), seguido de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (2,8 g, 11,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter y el precipitado sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}N_3O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 354.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 254.1.

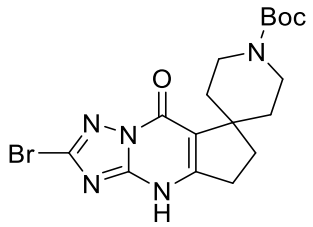
Paso 3. 1-etil-2-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo)



Utilizyo un embudo de adición, se añadió una solución de 4-(4-diazo-5-etoxi-3,5-dioxopentil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (875 mg, 2,48 mmol) en DCM (6,5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de dímero de acetato de rodio (II) (54,7 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche

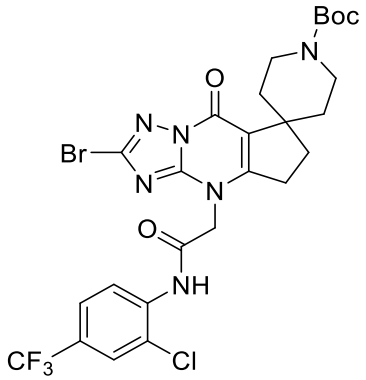
y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z = 326,2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 270,1.

Paso 4. 2-bromo-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



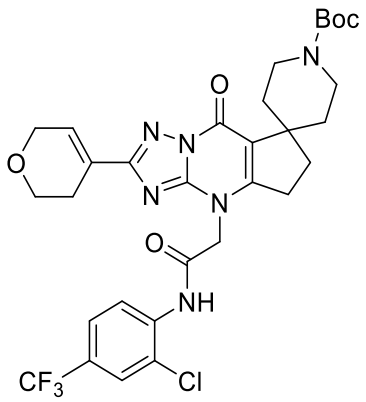
Una mezcla de 1-etil-2-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butilo) (524 mg, 1,61 mmol), 5-bromo-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (289 mg, 1,77 mmol) y ácido fosfórico (158 mg, 1,61 mmol) en EtOH (5,5 ml) se calentó en un vial para microondas a 110 °C durante 30 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente DIPEA (561 µl, 3,22 mmol) y Boc_2O (387 mg, 1,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) y después con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{23}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 424.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 368.0.

Paso 5. 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



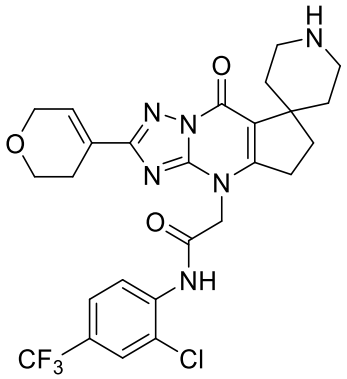
A una solución de 2-bromo-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0.15 mmol) en DMF (0.5 ml) se agregó 2-bromo-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (58,2 mg, 0,18 mmol) y DIPEA (67 µL, 0,38 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado (64 mg, rendimiento de 63 %). LCMS calculado para $C_{26}H_{28}BrClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 659.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 603.0.

Paso 6: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, (65,0 mg, 0,10 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (8,04 mg, 9,9 µmol), y Na_2CO_3 (20,9 mg, 0,13 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (1,0 ml) a 80 °C se añadió gota a gota una solución de 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,9 mg, 0,13 mmol) de dioxano (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{31}H_{35}ClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 663.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 607.2.

Paso 7. N-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida



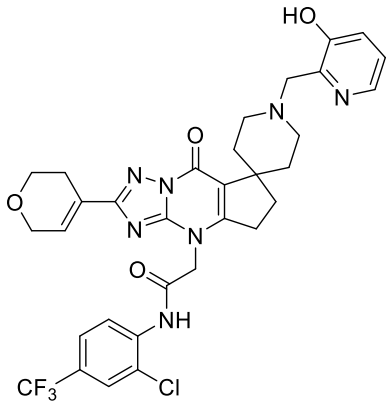
A una solución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (18 mg, 27,2 µmol) en DCM (1,0 ml) se agregó TFA (0,5 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

$MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 563.2 hallado 563.1.

Paso 8. N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

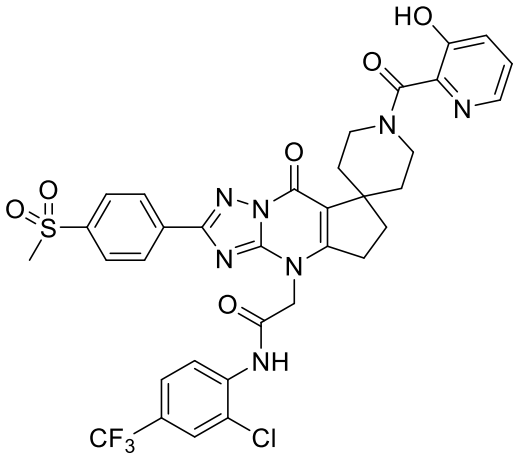
A una solución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (15,3 mg, 27,2 µmol) en NMP (0,5 ml) se agregó ácido 3-hidroxipiriridina-2-carboxílico (5.67 mg, 40,7 µmol) y HATU (15,5 mg, 40,7 µmol). A esta mezcla se añadió gota a gota DIPEA (25 µl, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 100 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: columna Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), fase móvil B : acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); Las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado en forma de un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{32}H_{30}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 684.2; hallado 684.2.

Ejemplo 2. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

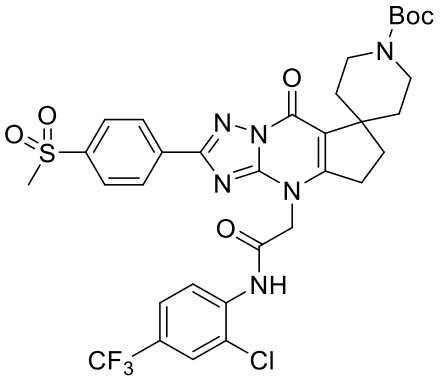


A una solución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (15,3 mg, 27,2 µmol) en NMP (1,0 ml) se agregó 2-(bromometil)piridin-3 sal de hidrobromuro (11,0 mg, 40,7 µmol), seguida de DIPEA (25 µL, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con acetonitrilo y agua, luego se purificó por prep-HPLC (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{32}H_{32}ClF_3N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 670,2; hallado 670,2.

Ejemplo 3. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

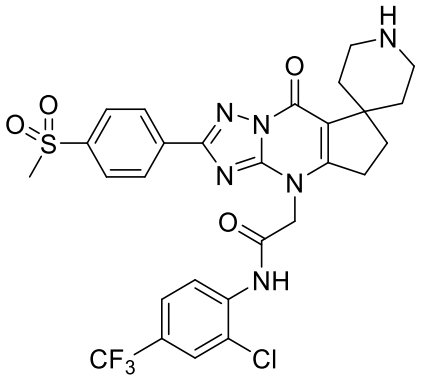


Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



Mezcla de ácido 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 1, paso 5: 40,0 mg, 60,6 µmol), ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico (15,8 mg, 78,8 µmol), Pd(dppf)Cl_2· DCM (7,4 mg, 9,1 µmol), y Na_2CO_3 (12,9 mg, 0,12 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{33}H_{35}ClF_3N_6O_6S$ $(M+H)^+$ m/z = 735.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 679.1.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

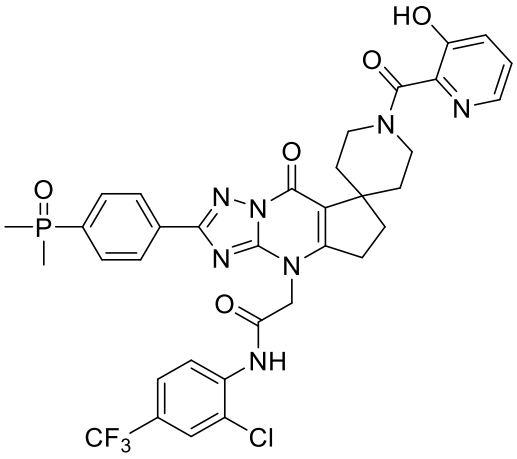


El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar como se describe en el Ejemplo 1, paso 7, con 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc* -butilo que reemplaza 4-(2-((2-cloro-4-til)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{28}H_{27}ClF_3N_6O_4S$ $(M+H)^+$ m/z = 635.1; hallado 635.2.

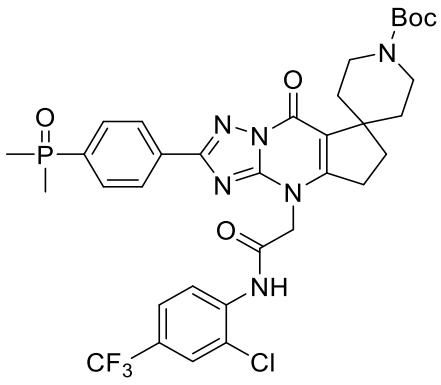
Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 8 con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{34}H_{30}ClF_3N_7O_6S$ (M+H)+ m/z = 756.2; hallado 756.1.

Ejemplo 4. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

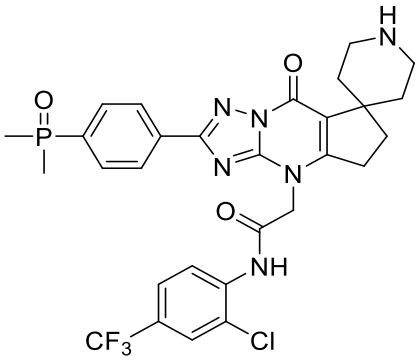


Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(dimetilfosforilo)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, paso 1, reemplazyo el ácido (4-metilsulfonilfenilo) borónico con 2-(4-dimetilfosforilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. LCMS calculado para $C_{34}H_{38}ClF_3N_6O_5P$ $(M+H)^+$ m/z = 733.2; hallado 733.2.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

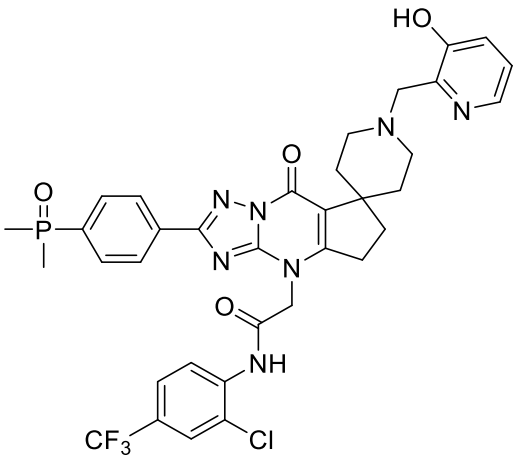


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 7, con 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en sustitución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *rac* terc-butilo. LCMS calculado para $C_{29}H_{30}ClF_3N_6O_3P$ $(M+H)^+$ m/z = 633.2; hallado 633.2.

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

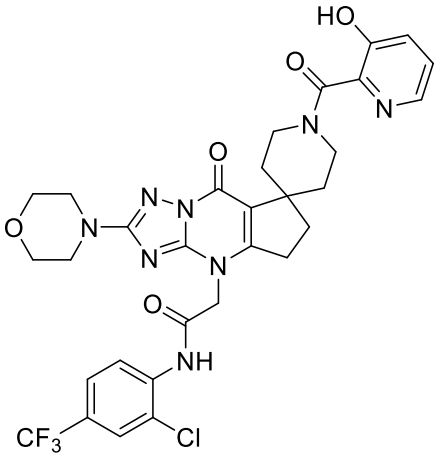
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 8 con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{35}H_{33}ClF_3N_7O_5P$ $(M+H)^+$ m/z = 754.2; hallado 754.2.

Ejemplo 5. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

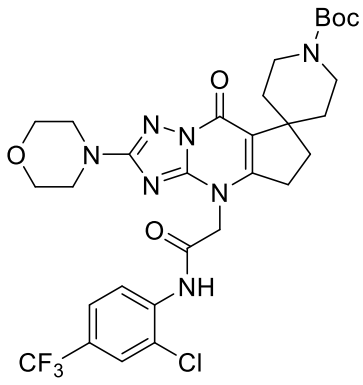


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{35}H_{35}ClF_3N_7O_4P$ $(M+H)^+$ m/z = 740.2; hallado 740.2.

Ejemplo 6. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida



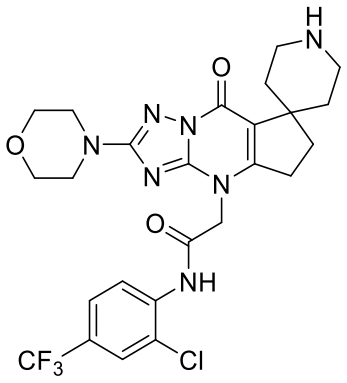
Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-morfolino-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 1, paso 5: 35,0 mg, 53,0 µmol), morfolina (6,9 µL, 80,0 µmol), y acetato de potasio (31,2 mg 0,32 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 24 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%)

para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{30}H_{36}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 666.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 610.2.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



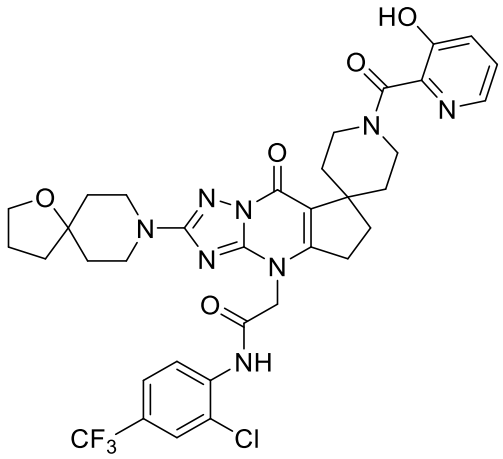
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 7, 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-morfolino-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en sustitución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-oxoetilo)-2-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{25}H_{28}ClF_3N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 566.2; hallado 566.2.

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 8 con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

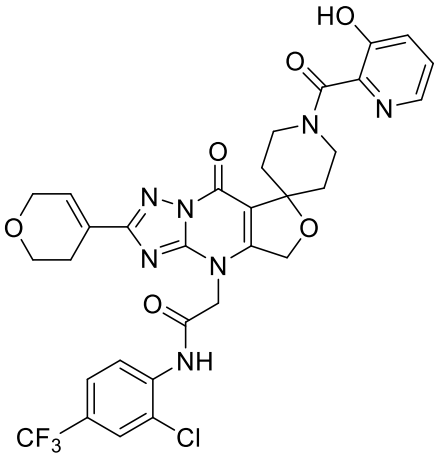
il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{31}H_{31}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 687.2; hallado 687.2.

Ejemplo 7. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-2-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

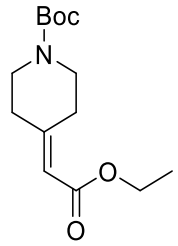


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 6, con clorhidrato de 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano sustituyendo a la morfolina en el Paso 1. LCMS calculado para $C_{35}H_{37}ClF_3N_8O_5$ (M+H)+ m/z = 741.3; hallado 741.2.

Ejemplo 8. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

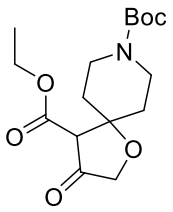


Paso 1: 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



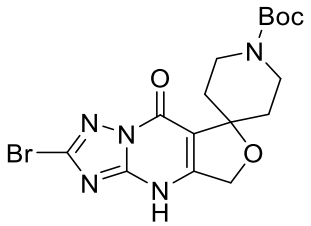
A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,41 g, 60,2 mmol) en THF anhidro (80 ml) a 0 °C se le añadió lentamente 2-dietoxifosforilacetato de etilo (12,0 ml, 60,2 mmol). La solución resultante se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió lentamente una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50,2 mmol) en THF (50 ml) usyo un embudo de adición. La mezcla se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar rápidamente con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 25 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{14}H_{24}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z = 270.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 170.0.

Paso 2: 4-etil-3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-4,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo)



A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,11 g, 27,9 mmol) en dioxano a 0 °C se le añadió lentamente glicolato de etilo (2,64 ml, 27,9 mmol). La solución resultante se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 18,6 mmol). Se añadió lentamente en dioxano (90 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 15 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera. La mayor parte del dioxano se eliminó a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado como un aceite de color naranja oscuro. LCMS calculado para $C_{16}H_{26}NO_6$ $(M+H)^+$ m/z = 328.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 228.1.

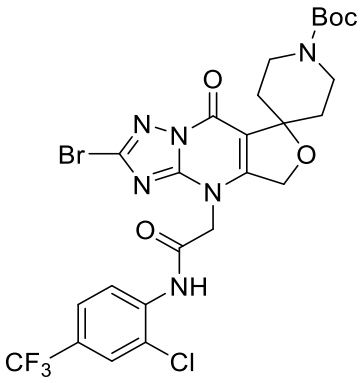
Paso 3: 2-bromo-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



El compuesto de título se preparó utilizyo un procedimiento similar como se

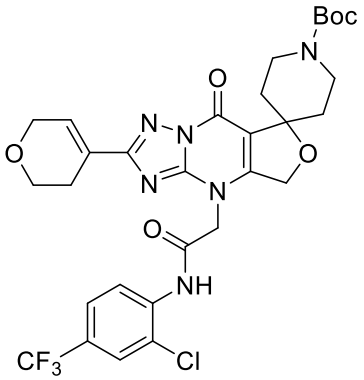
describe para el Ejemplo 1, paso 4 con 4-etil 3-oxo-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-4,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butilo) que reemplaza al 1-etil 2-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butilo). LCMS calculado para $C_{16}H_{21}BrN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 426.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 369.9.

Paso 4: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



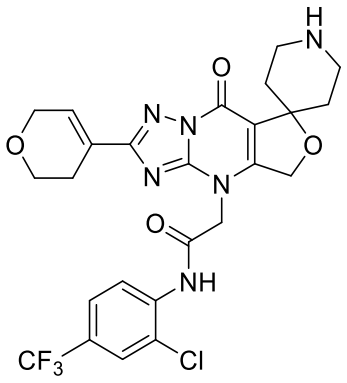
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar como se describe en el Ejemplo 1, paso 5 con 2-bromo-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo que reemplaza el 2-bromo-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{25}H_{26}BrClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 661.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 604.9.

Paso 5: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 6, con 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en sustitución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*butilo. LCMS calculado para $C_{30}H_{33}ClF_3N_6O_6$ (M+H)+ m/z = 665.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 609.1.

Paso 6: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4H -espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida



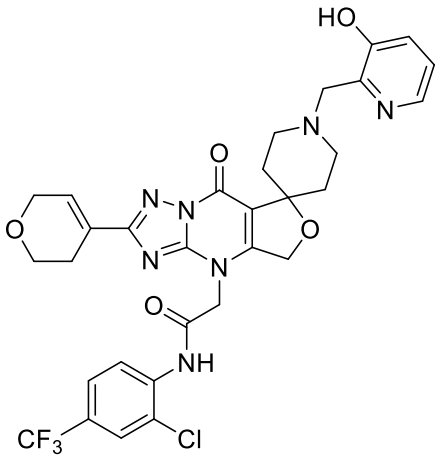
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 7, con *4*-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-

(3,6-dihidro-*2H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-*4H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo en sustitución *de* 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-*2H*-pirano-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo. LCMS calculado para $C_{25}H_{25}ClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 565.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 565.1.

Paso 7: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

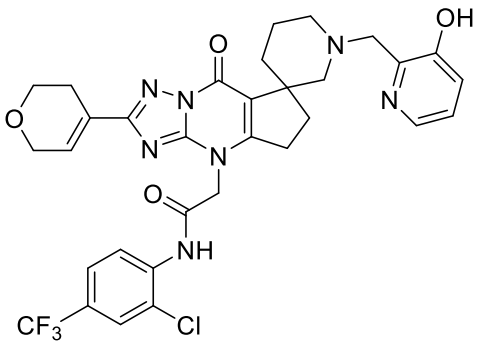
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, pasi 8 con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{31}H_{28}ClF_3N_7O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 686.2; hallado 686.1.

Ejemplo 9. *N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

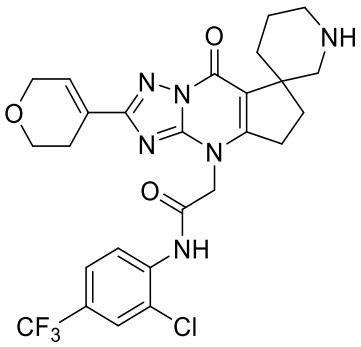


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{31}H_{30}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 672.2; hallado 672.2.

Ejemplo 10. (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,3'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida



Paso 1: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-5,8 -dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,3'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

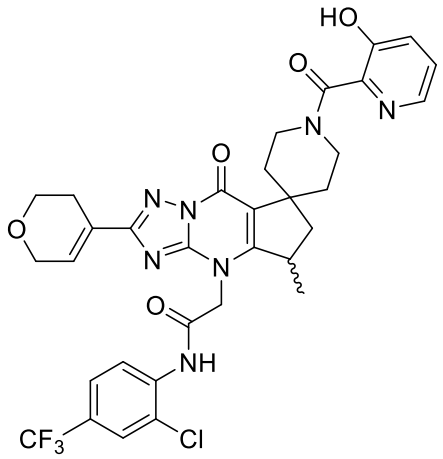


El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Pasos 1-7, con ácido (*rac*)-3-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-il)propanoico remplazyo el ácido 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)propanoico en el Ejemplo 1, paso 1. LCMS calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 563,2; encontrado 563,1.

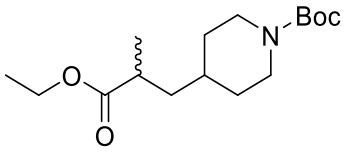
Etapa 2: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,3'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, con (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,3'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{32}H_{32}ClF_3N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 670,2; hallado 670,2.

Ejemplo 11. (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida.

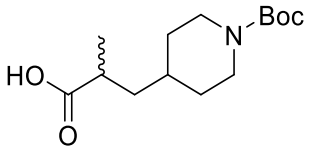


Paso 1: 4-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de (rac)-terc-butilo



Se añadió una solución de 4-(3-etoxi-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,0 g, 28,0 mmol) en THF (100 ml) gota por gota a una solución de NaHMDS (1,0 M en THF, 56,1 ml, 56,1 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió gota a gota yodometano (4,7 ml, 75,7 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h más y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 40%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{16}H_{30}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z = 300.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 200.1.

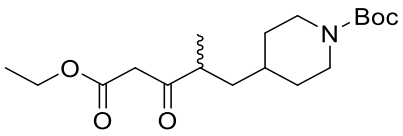
Paso 2: ácido (rac)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico



A una solución de 4-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,43 g, 19,03 mmol) en MeOH (19 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 57 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió otra porción de la solución acuosa de NaOH (1,0 M, 57 ml). La mezcla se dejó agitar durante la noche, luego se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/agua antes de neutralizarla cuidadosamente con HCl (1,0 M). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con DCM/MeOH (9/1), se secó sobre $MgSO_4$, se

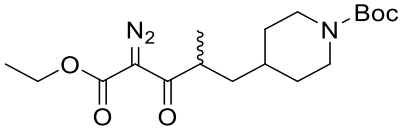
filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{14}H_{26}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z = 272.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 216.1.

Paso 3: 4-(5-etoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de (rac)-terc-butilo



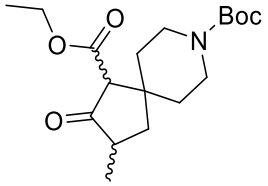
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 1, con ácido (*rac*)-3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico sustituyendo al ácido 3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)propanoico. LCMS calculado para $C_{18}H_{32}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z = 342.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 242.1.

Paso 4: 4-(4-diazo-5-etoxi-2-metil-3,5-dioxopentilo)piperidin-1-carboxilato de (rac)-terc-butilo



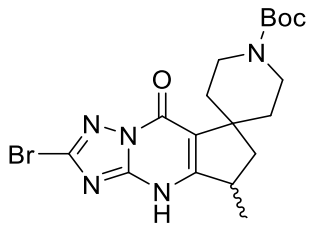
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Etapa 2, con 4-(5-etoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo sustituyendo al 4-(5-etoxi-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{18}H_{30}N_3O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 368.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 268.1.

Paso 5: 1-etilo 1-metil-2-oxo-8-azaspiro[4.5]decane-1,8-dicarboxilato de (rac)-8-(terc-butilo)(mezcla de cis/trans)



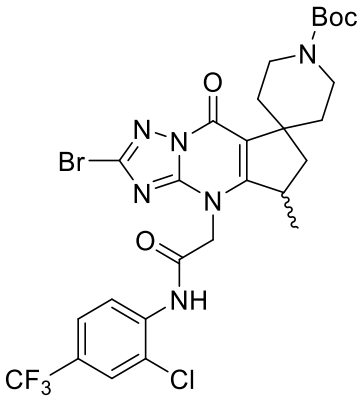
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 3, con 4-(4-diazo-5-etoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(4-diazo-5-etoxi-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se aisló como una mezcla racémica de isómeros *cis/trans*. LCMS calculado para $C_{18}H_{30}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z = 340.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 284.1.

Paso 6: (rac)-terc-butil 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato



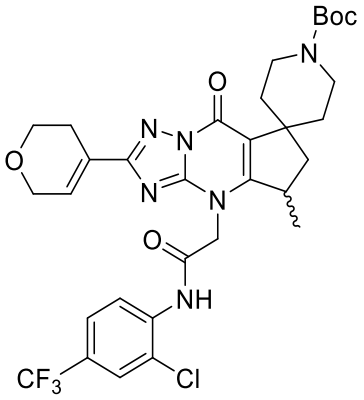
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 4 con 1-etil-3-metil-2-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de (*rac*)-8-(*terc*-butilo) (mezcla de *cis*/*trans*) en sustitución de 1-etil-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butilo). LCMS calculado para $C_{18}H_{25}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 438.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 338.0.

Etapa 7: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac)-terc-butilo



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 5, con 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo en sustitución del 2-bromo-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{27}H_{30}BrClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 673.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 617.1.

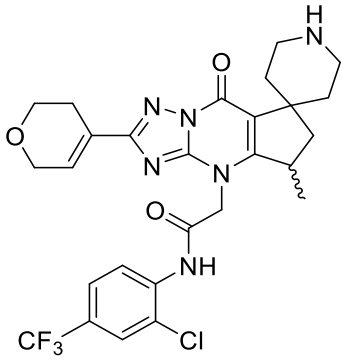
Paso 8: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac) terc-butilo



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 6, con 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-

oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)*terc*-butilo en sustitución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{32}H_{37}ClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 677.3; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 621.2.

Paso 9: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

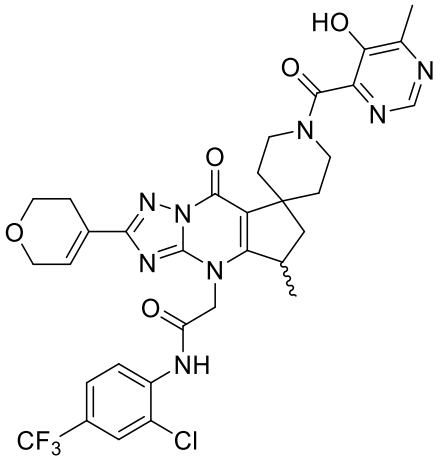


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 7, con 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo en sustitución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{27}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 577.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 577.2.

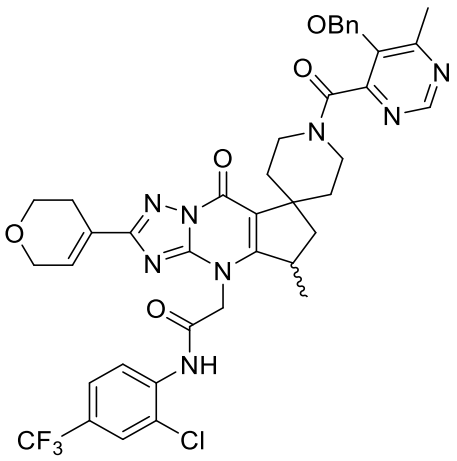
Paso 10: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(3-hidroxipicolinoil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 8, con (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{33}H_{32}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 698.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 698.2.

Ejemplo 12. (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;



Paso 1: (rac)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



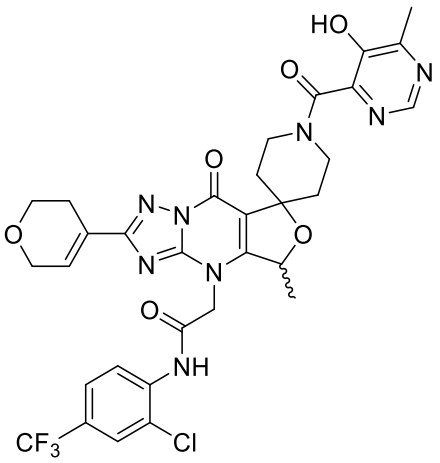
A una solución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (4,6 mg, 8 µmol) en NMP (1,0 ml) se agregó secuencialmente ácido 5-benciloxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (2,5 mg, 10,4 µmol), DIPEA (20 µl, 115 µmol) y HATU (4,6 mg, 12,0 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{40}H_{39}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 803.3; hallado $(M+H)^+$ m/z = 803.3.

Paso 2: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

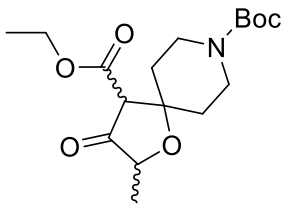
El residuo concentrado del paso 1 se disolvió en TFA (2,0 ml) y se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_5$

$(M+H)^+$ m/z = 713.2; hallado 713.2.

Ejemplo 13. (rac)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida;

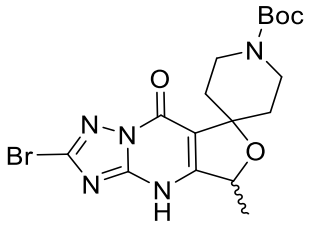


Paso 1: 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-4,8-dicarboxilato de (rac)-8-(terc-butilo) (mezcla de cis/trans)



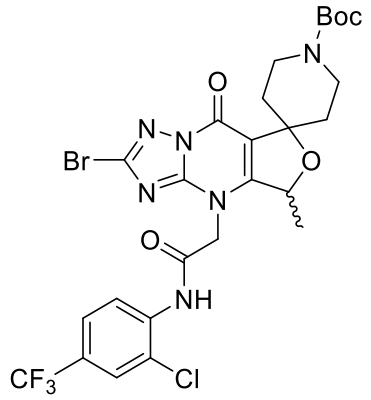
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 8, Paso 2, con lactato de etilo reemplazyo al glicolato de etilo. El producto se aisló como una mezcla racémica de isómeros *cis*/*trans*. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}NO_6$ $(M+H)^+$ m/z = 342.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 242.1.

Paso 2: 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac)-terc-butilo



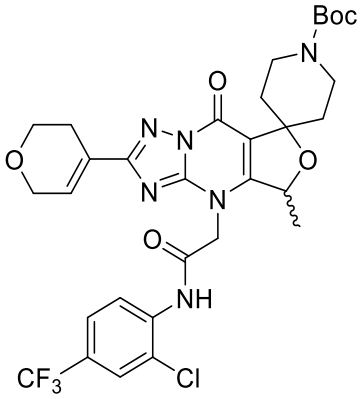
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 4 con 4-etil 2-metil-3-oxo-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-4,8-dicarboxilato de (*rac*)-8-(*terc*-butilo) (mezcla de *cis*/*trans*) en sustitución de 1-etil 1-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil). LCMS calculado para $C_{17}H_{23}BrN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 440.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 384.0.

Paso 3: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac)-terc-butilo.



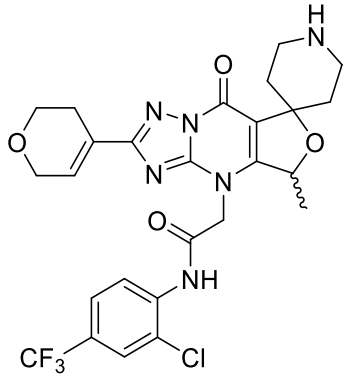
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Etapa 5, con (*rac*)-*terc*-butil 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en sustitución del 2-bromo-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo. LCMS calculado para $C_{26}H_{28}BrClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 675.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 619.1.

Paso 4: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac) terc-butilo



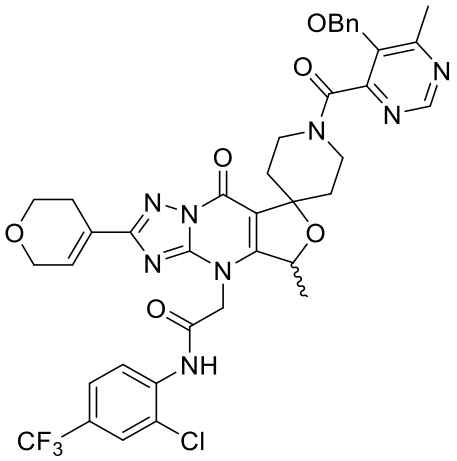
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 6, con 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo en sustitución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*butilo. LCMS calculado para $C_{31}H_{35}ClF_3N_6O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 679.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 623.2.

Paso 5: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, paso 1, con 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo en sustitución de 2-bromo-4-(2-((2-chloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 579.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 579.2.

Paso 6: (rac)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

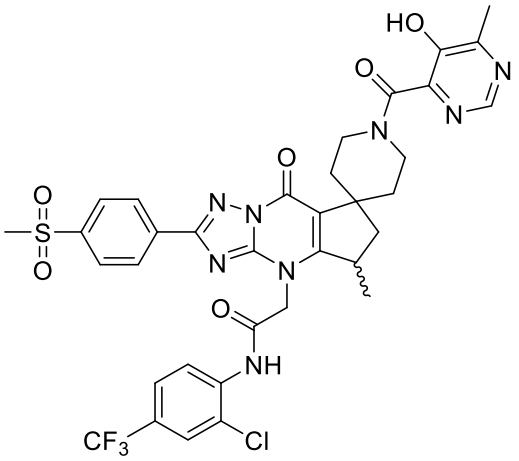


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, paso 1, con (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida en sustitución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{39}H_{37}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 805.3; hallado $(M+H)^+$ m/z = 805.2.

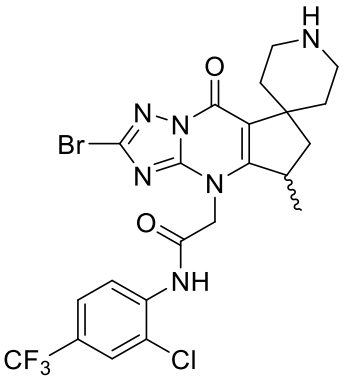
Paso 7: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, paso 2, con (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en sustitución de (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{32}H_{31}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 715.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 715.3.

Ejemplo 14. (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;

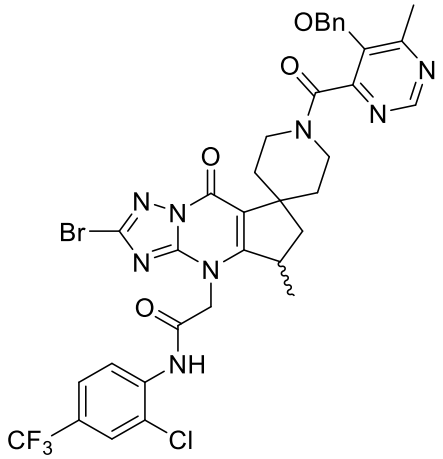


Paso 1: (rac)-2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una disolución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo (50 mg, 74,2 µmol) en DCM (1,0 ml) se añadió gota a gota TFA (1,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se usó sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{22}H_{22}BrClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 573.1 hallado 573.0.

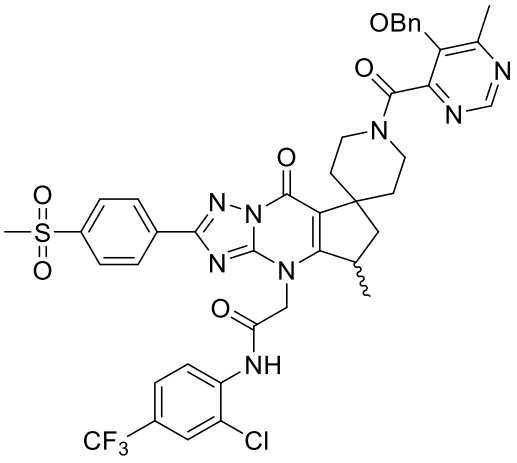
Paso 2: (rac)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



El residuo concentrado del Paso 1 se disolvió en NMP (1,0 ml) y ácido 5-benciloxi-6-metil-pirimidin-4-carboxílico (23,6 mg, 96,5 µmol), DIPEA (64,6 µl, 0,37 mmol) y HATU (42,3 mg, 111 µmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{35}H_{32}BrClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 799.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 799.1.

Paso 3: (rac)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidrospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

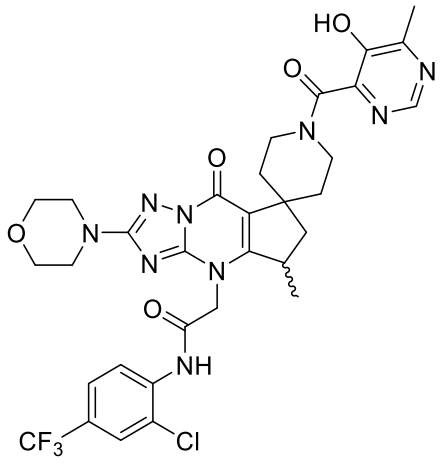


Una mezcla de (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (20,0 mg, 25 µmol), ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico (7,5 mg, 37,5 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (4,1 mg, 5,0 µmol) y Na_2CO_3 (5,3 mg, 50,0 mmol) en 5:1 dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{42}H_{39}ClF_3N_8O_6S$ $(M+H)^+$ m/z = 875.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 875.2.

Paso 4: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

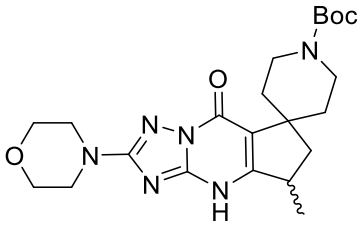
El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar como se describe en el Ejemplo 12, Paso 2, con (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*: pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida
reemplazyo el (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{35}H_{33}ClF_3N_8O_6S$ $(M+H)^+$ m/z = 785,2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 785,2.

Ejemplo 15. (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida;



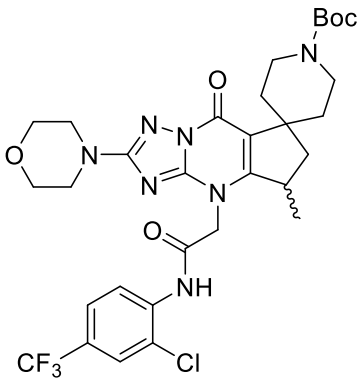
Paso 1: 5-metil-2-morfolino-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-

carboxilato de (rac)-terc-butilo.



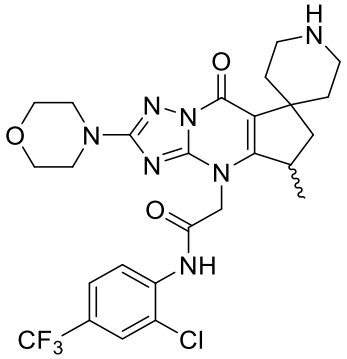
Una mezcla de (*rac*)-8-(*terc*-butil) 1-etil-3-metil-2-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato (mezcla de *cis*/*trans*) (289 mg, 0.89 mmol), 5-(4-morfolinil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (150 mg, 0,89 mmol), y ácido fosfórico (86,9 mg, 0,89 mmol) en EtOH (2.0 ml) se calentó en un vial para microondas 110 °C durante 40 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente DIPEA (160 µL, 0,89 mmol) y Boc_2O (194 mg, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) y después con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{22}H_{33}N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 445.3; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 345.2.

Paso 2: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac)-terc-butilo



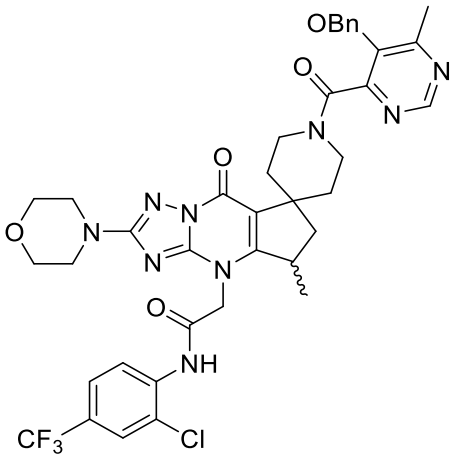
A una solución de 5-metil-2-morfolino-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo (310 mg, 0,70 mmol) en DMF (2,8 ml) se agregó *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-iodoacetamida (304 mg, 0,84 mmol) DIPEA (304 µL, 1,74 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{31}H_{38}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 680.3; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 624.2.

Paso 3: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, paso 1, 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato (*rac*)-*terc*-butilo en sustitución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidine]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{26}H_{30}ClF_3N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 580.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 580.3.

Paso 4: (rac)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



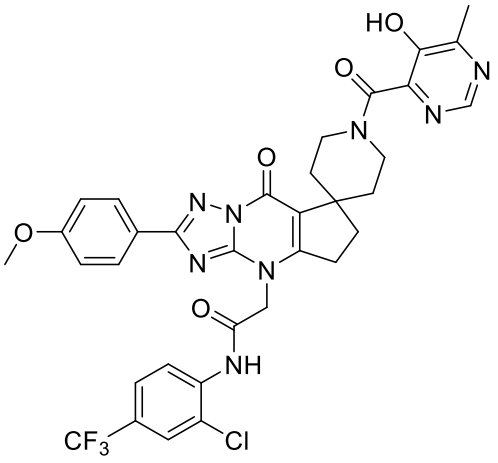
A una mezcla de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (93 mg, 0,16 mmol), ácido 5-benciloxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (50,7 mg, 0,21 mmol), y ácido DIPEA (140 µL, 0.80 mmol) en DMF (1.0 ml) se añadió anhídrido propilfosfónico (solución de 50% en peso en EtOAc, 145 µL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{39}H_{40}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 806.3; hallado $(M+H)^+$ m/z = 806.3.

Paso 5: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

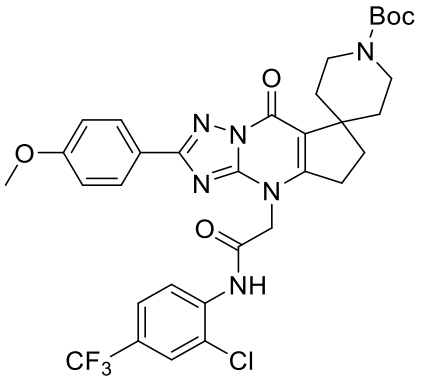
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, paso 2, con (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-

2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en sustitución de (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{32}H_{34}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 716.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 716.3.

Ejemplo 16. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

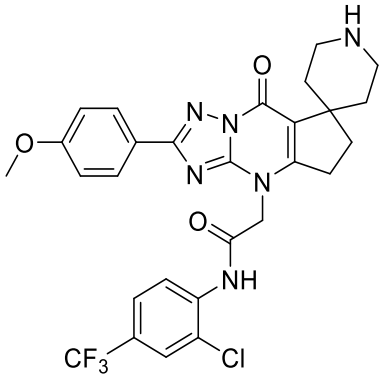


Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



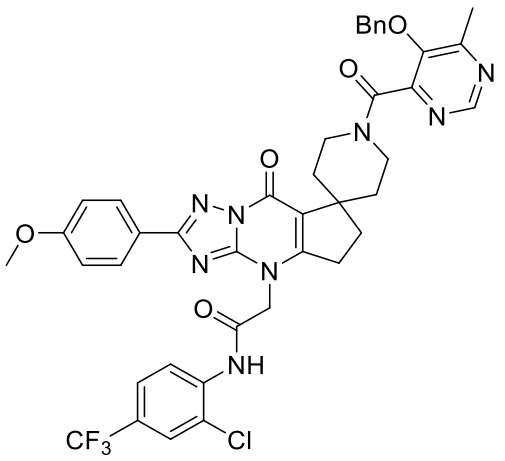
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, paso 1, reemplazyo el ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico con ácido (4-metoxifenil)borónico. LCMS calculado para $C_{33}H_{35}ClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 687.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 631.2.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, Etapa 1, con *4*-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butil 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato. LCMS calculado para $C_{28}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 587.2; hallado 587.2.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-(metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

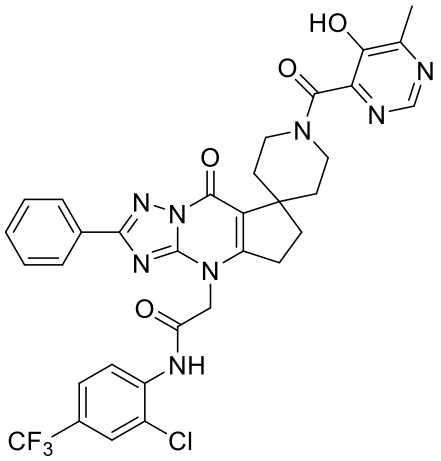


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, Etapa 1, con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida reemplazyo (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{41}H_{37}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 813.3; hallado 813.3.

Paso 4: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

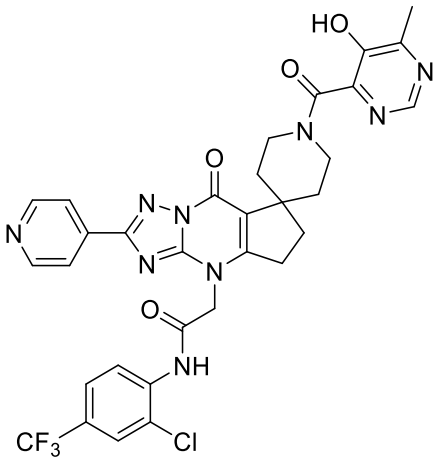
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, Paso 2, con 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en sustitución de (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{34}H_{31}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 723.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 723.3.

Ejemplo 17. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-2-fenil-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida



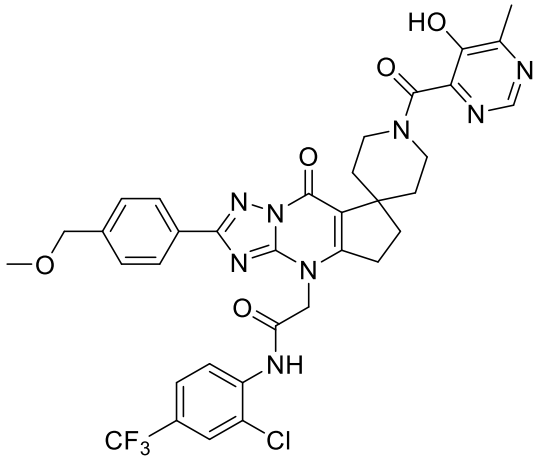
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 16, reemplazyo el ácido (4-metoxifenil)borónico en el Paso 1 con ácido fenilborónico. LCMS calculado para $C_{33}H_{29}ClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 693.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 693.3.

Ejemplo 18. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

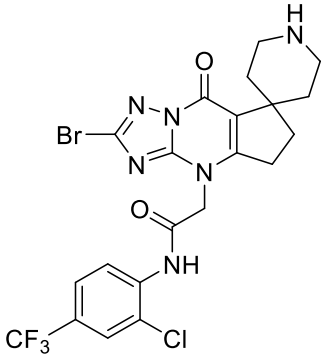


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 16, con ácido 4-piridilborónico sustituyendo al ácido (4-metoxifenil)borónico en el paso 1. LCMS calculado para $C_{32}H_{28}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 694,2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 694.2.

Ejemplo 19. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida



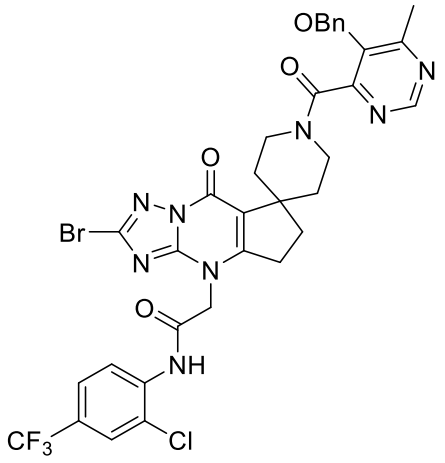
Paso 1: 2-(2-bromo-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, paso 1, con 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-

oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en sustitución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *rac terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{21}H_{20}BrClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 559.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 559.0.

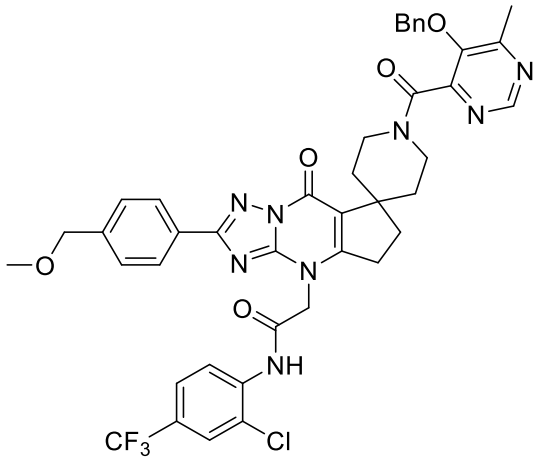
Paso 2: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, paso 2, con 2-(2-bromo-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en sustitución de (*rac*)-2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{34}H_{30}BrClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 785.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 785.1.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-

(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



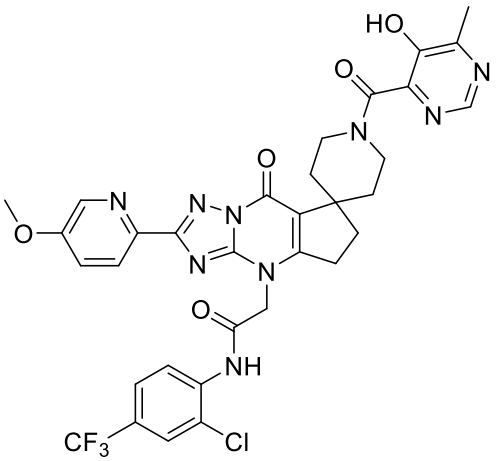
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, paso 3, con 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en sustitución de (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{42}H_{39}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 827.3; hallado $(M+H)^+$ m/z = 827.3.

Paso 4: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

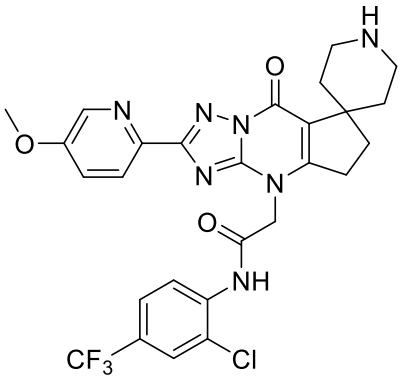
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, Paso 2, con 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(*6H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida reemplazyo el (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-

7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{35}H_{33}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 737.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 737.3.

Ejemplo 20. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida



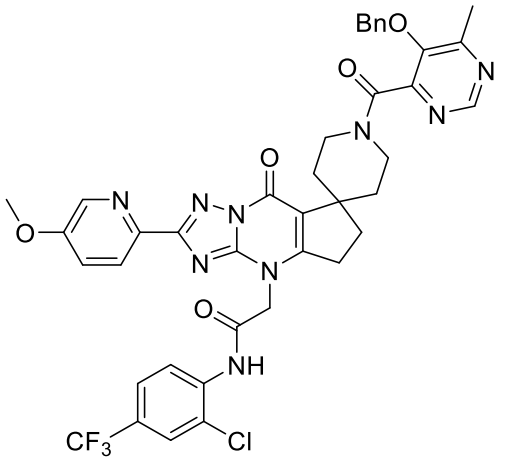
Paso 1: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



Mezcla de *terc* -butil 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5- *a*- pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato (30,0 mg, 45,5 µmol), tributil-(5-metoxi-2-piridil)estannano (27,2 mg, 68,2 µd), $(PPh_3)_4$ (10,5 mg, 9,1 µmol) y CuI (2,6 mg, 13,6 µmol) en dioxano (1,0 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. Tras enfriar a

temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo concentrado se redisolvió en TFA (1,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con acetonitrilo y se purificó por prep-HPLC (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{27}H_{26}ClF_3N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 588.2; hallado 588.2.

Paso 2: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

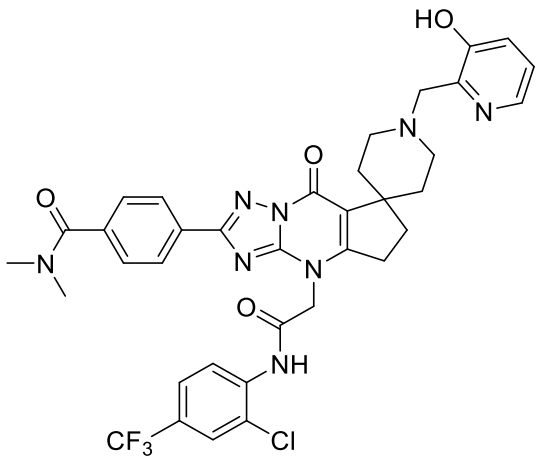


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, Etapa 1, con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida reemplazyo (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{40}H_{36}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 814.3; hallado 814.3.

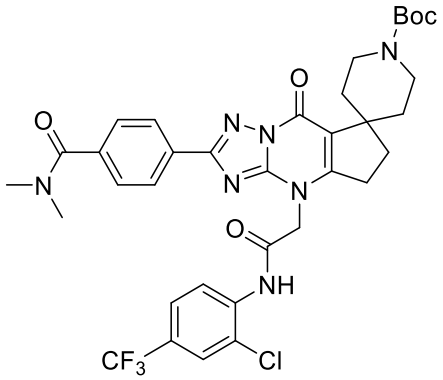
Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida;

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, paso 2, con 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(5-metoxipiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en sustitución de (*rac*)-2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida. LCMS calculado para $C_{33}H_{30}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 724.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 724.3.

Ejemplo 21. 4-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*,*N*-dimetilbenzamida;

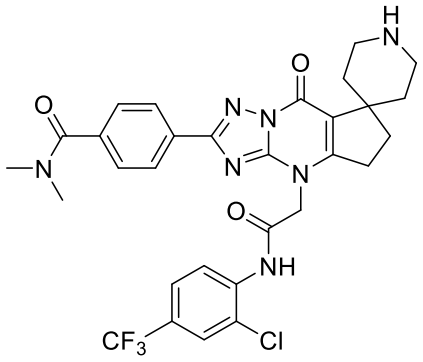


Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, paso 1, reemplazyo el ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico con ácido [4-(dimetilcarbamoil)fenil]borónico. LCMS calculado para $C_{35}H_{38}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 728.3; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 672.2.

Paso 2: 4-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



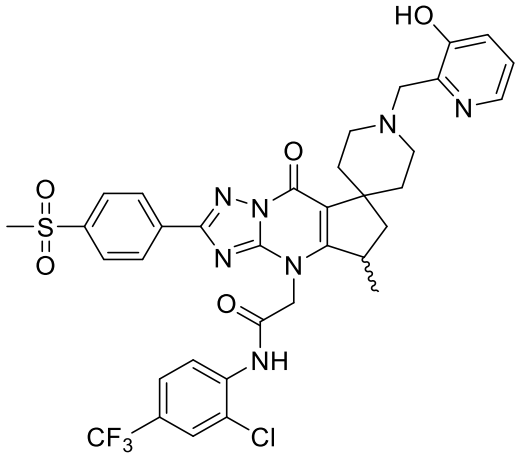
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, Paso 1, con 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo reemplazyo 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-

carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{30}H_{30}ClF_3N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 628.2; hallado 628.3.

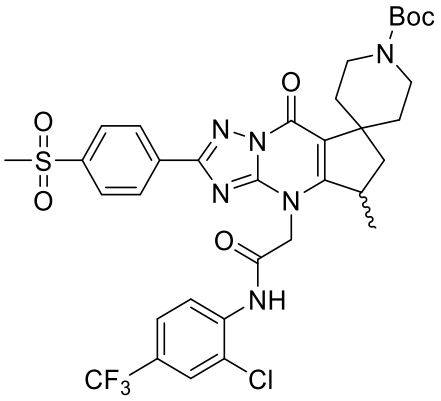
Paso 3: 4-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, con 4-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*,*N*-dimetilbenzamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{36}H_{35}ClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 735.2; hallado 735.2.

Ejemplo 22. *(rac)*-N-*(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

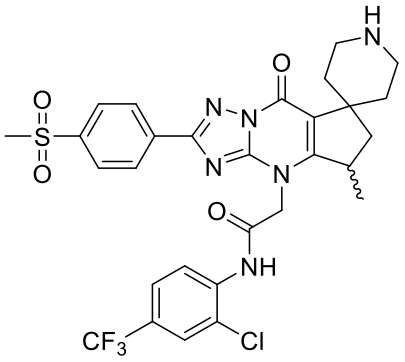


Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (rac)-terc-butilo.



Una mezcla de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo (30,0 mg, 44,5 µmol), ácido (4-metilsulfonilfenil)borónico (13,4 mg, 66,8 µmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (7,3 mg, 8,9 µmol) y Na_2CO_3 (9,4 mg, 89,0 mmol) en 5:1 dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{37}ClF_3N_6O_6S$ $(M+H)^+$ m/z = 749.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 693.2.

Paso 2: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

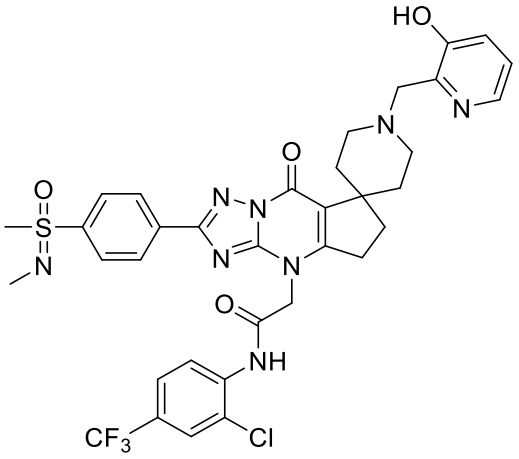


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 14, paso 1, 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato (*rac*)-*terc*-butilo reemplazyo el 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidine]-1'-carboxilato de (*rac*)-*terc*-butilo. LCMS calculado para $C_{29}H_{29}ClF_3N_6O_4S$ $(M+H)^+$ m/z = 649.2; hallado $(M+H)^+$ m/z =649.2.

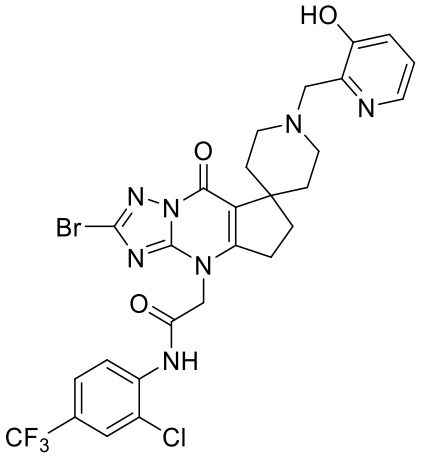
Etapa 3: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{35}H_{34}ClF_3N_7O_5S$ $(M+H)^+$ m/z = 756.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 756.3.

Ejemplo 23. (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(*N*,*S*-dimetilsulfonimidoil)fenil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(*6H*)-il)acetamida.

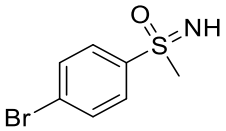


Paso 1: 2-(2-bromo-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



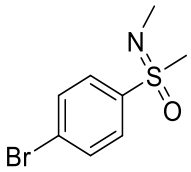
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, con 2-(2-bromo-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4(trifluorometil)fenil)acetamida reemplazyo el *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida. LCMS calculado para $C_{27}H_{25}BrClF_3N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 666.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 666.1.

Paso 2: (4-bromofenil)(imino)(metil)-)-λ⁶-sulfanona



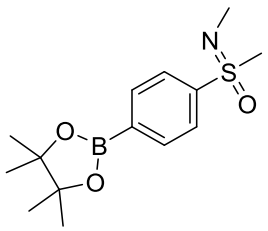
Se agitó en EtOH (15 ml) una mezcla de (4-bromofenil)(metil)sulfano (1,0 g, 4,92 mmol), (diacetoxyiodo)benceno (4,76 g, 14,8 mmol) y NH_4OAc (1,52 g, 19,7 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100 %) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para C_7H_9BrNOS $(M+H)^+$ m/z = 234.0; hallado $(M+H)^+$ m/z = 233.9.

Paso 3: (rac)-(4-bromofenil)(metil)(metilimino)-λ⁶-sulfanona



Una mezcla de (4-bromofenil)(imino)(metil)-)-λ⁶-sulfanona (300 mg, 1.28 mmol), $Cu(OAc)_2$ (350 mg, 1,92 mmol), piridina (250 µl, 3,08 mmol), y dioxano (6.4 ml) se agitó abierta a la atmósfera durante 5 minutos antes de que se añadiera ácido metilborónico (153 mg, 2,56 mmol). El vial de reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_8H_{11}BrNOS$ $(M+H)^+$ m/z = 248.0; hallado $(M+H)^+$ m/z = 247.9.

Paso 4: (rac)-metil(metilimino)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-λ⁶-sulfanona

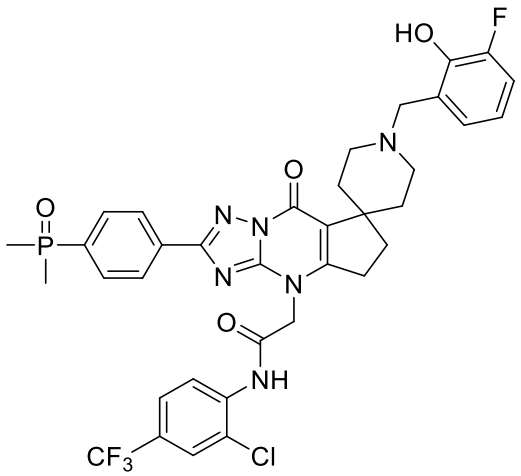


Una mezcla de (*rac*)-(4-bromofenil)(metil)(metilimino)-λ^6-sulfanona (207 mg, 0.83 mmol), bis(pinacolato)diboron (254 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 DCM (68,1 mg, 83,4 µmol), y KOAc (164 mg, 1.67 mmol) fue removida en dioxano (2.0 ml) a 100 °C por 8 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{14}H_{23}BNO_3S$ $(M+H)^+$ m/z = 296.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 296.1.

Etapa 5: (rac)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

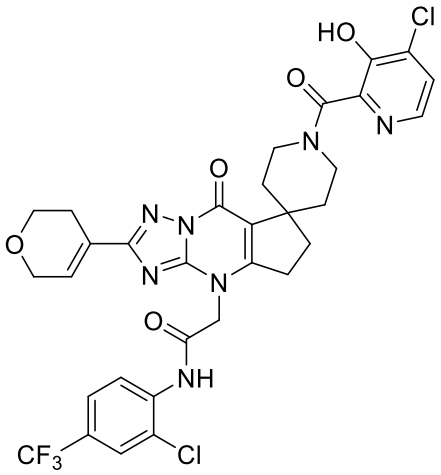
Una mezcla de 2-(2-bromo-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,0 mg, 7,5 µmol), (*rac*)-metil(metilimino)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-λ^6-sulfanona (4,4 mg, 15 µmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (1,2 mg, 1,5 µmol), y Na_2CO_3 (2,4 mg, 22,5 µmol) en 5:1 dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de $MgSO_4$ y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado. LCMS calculado para $C_{35}H_{35}ClF_3N_8O_4S$ $(M+H)^+$ m/z = 755.2; hallado 755.2.

Ejemplo 24. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-1'-(3-fluoro-2-hidroxibencil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

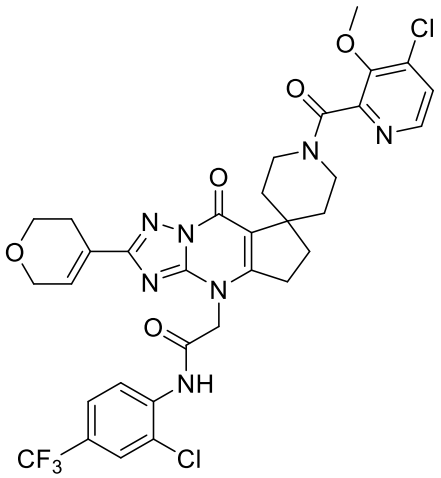


Mezcla de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(dimetilfosforil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (10 mg, 15,8 µmol), 3-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído (4,5 mg, 31,6 µmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (6,7 mg 31,6 µmol) en dicloroetano (1,0 ml) se agitó a 40 °C. La reacción fue monitoreada por LCMS, con porciones adicionales de 3-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio agregados según sea necesario. Después de la conversión completa, la mezcla se filtró sobre un lecho de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado. LCMS calculado para $C_{36}H_{35}ClF_4N_6O_4P$ $(M+H)^+$ m/z = 757.2; hallado 757.3.

Ejemplo 25. 2-(1'-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



Paso 1: 2-(1'-(4-cloro-3-metoxipicolinoil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



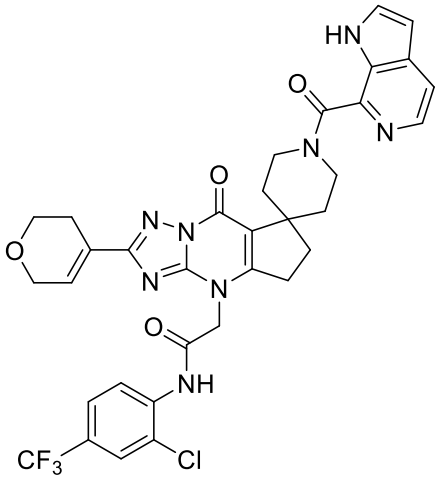
A una solución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (100,00 mg, 0,18 mmol) en NMP (1,0 ml) se agregó secuencialmente ácido 4-cloro-3-metoxi-piridina-2-carboxílico (49,98 mg, 0,27 mmol), DIPEA (155 µL, 0,89 mmol) y HATU (101 mg, 0,27 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice,

eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{33}H_{31}Cl_2F_3N_7O_5(M+H)^+$ m/z = 732.2; hallado $(M+H)^+$ m/z = 732.2.

Paso 2: 2-(1'-(4-cloro-3-hidroxipicolinoil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.

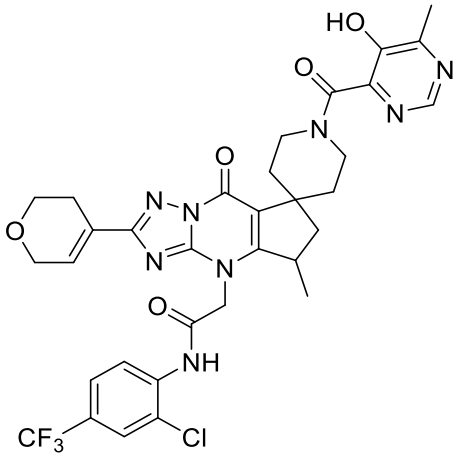
A una solución de 2-(1'-(4-cloro-3-metoxipicolinoil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (60,00 mg, 0,08 mmol) en DCM (4,0 ml) a 0 °C se agregó BBr_3 (1,0 M en DCM, 0,12 ml, 0,12 mmol). La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante dos horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado. LCMS calculado para $C_{32}H_{29}Cl_2F_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 718.2; hallado 718.2.

Ejemplo 26. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-1'-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida

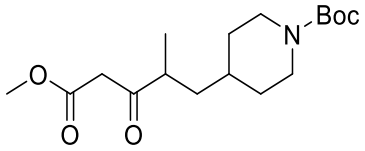


El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, paso 8, reemplazyo al ácido 3-hidroxipiridina-2-carboxílico con ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*-piridina-7-carboxílico. LCMS calculado para $C_{34}H_{31}ClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 707.2; hallado 707.2.

Ejemplo 27. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (isómero único)



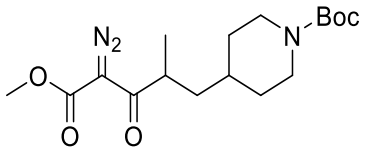
Paso 1: 4-(5-metoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 198 ml, 396 mmol) a 0 °C se agregó lentamente una solución de 3-oxopentanoato de metilo (18,6 ml, 172 mmol) en THF (180 ml). Después de la adición completa, la mezcla se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar a 0 °C de nuevo. Usyo un embudo de adición, se agregó una solución de 4-(iodometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (56,0 g, 172 mmol) en THF (150 ml) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se

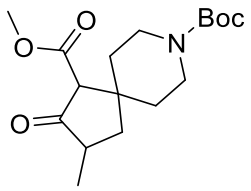
secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 80 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{30}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z = 328.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 228.2.

Paso 2: 4-(4-diazo-5-metoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(5-metoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,5 g, 47,2 mmol) en acetonitrilo (315 ml) se añadió Et_3N (7,23 ml, 51,9 mmol), seguido de la adición por porciones de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (11,3 g, 47,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico y el precipitado sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 60%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}N_3O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 354.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 254.2.

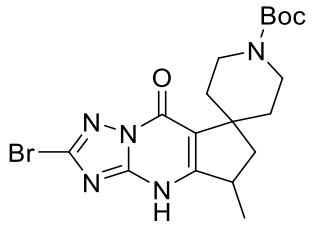
Paso 3: 8-(terc-butilo) 1-metil-3-metil-2-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato (mezcla de cis/trans)



Usyo un embudo de adición, se agregó una solución de 4-(4-diazo-5-metoxi-2-metil-3,5-dioxopentil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (36,0 g, 106 mmol) en DCM (757 ml) gota a gota a una solución agitada de dímero de acetato de rodio (II) (1,88 g, 4,24 mmol) en DCM (43 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{28}NO_5$ $(M+H)^+$ m/z = 326,2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 270,1.

Paso 4: 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (racémico)



Una mezcla de 8-(*terc*-butil) 1-metil-3-metil-2-oxo-8-azaspiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato (mezcla de *cis*/*trans*, 101,8 g, 313 mmol), 5-bromo-4 *H*-1,2,4-triazol-3-amina (30,0 g, 184 mmol) y ácido polifosfórico (18,0 g, 184 mmol) en *n*-BuOH (240 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente DIPEA (96,1 ml, 552 mmol) y Boc_2O (100 g, 460 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) y después con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado como una mezcla racémica. LCMS calculado para $C_{18}H_{25}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 438.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 338.0.

Paso 5: 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (Pico 1), y 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (Pico 2)

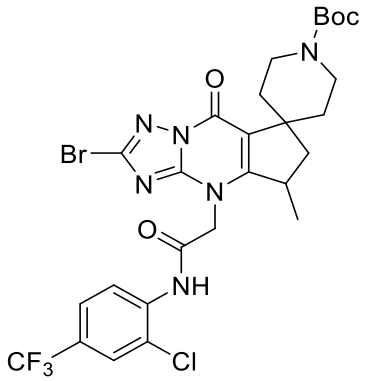
Los dos enantiómeros de 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo se separaron utilizyo prep-quiral-SFC. Se recogieron las

fracciones eluidas para proporcionar los productos deseados.

Pico 1: LCMS calculado para $C_{18}H_{25}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 438.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 338.0. Analítica quiral HPLC R_t = 11.12 min.

Pico 2: LCMS calculado para $C_{18}H_{25}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 438.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 338.0. Analítica quiral HPLC R_t = 16.62 min.

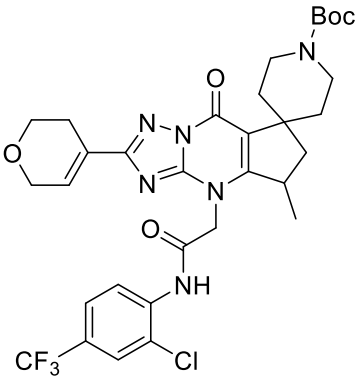
Paso 6: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 27, paso 5, pico 2: 300 mg, 0,68 mmol) y *N*-(2-cloro-4 -(trifluorometil)fenil)-2-yodoacetamida (Intermedio 1: 274 mg, 0,75 mmol) en DMF (6,8 ml) se agregó DIPEA (143 µL, 0,82 mmol) a 0 °C gota por gota. La mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y, luego, se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 50 %) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{27}H_{30}BrClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 673.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 617.1.

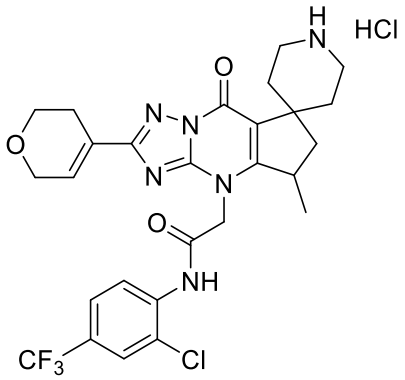
Paso 7: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-

7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



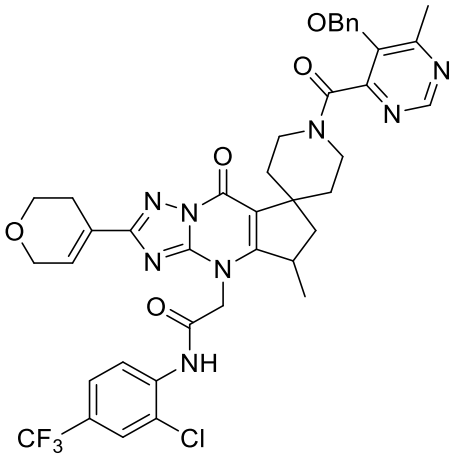
Una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo 27, paso 6: 300,0 mgol, 0,45 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (187 mg, 0,89 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (36,4 mg, 44,5 µmol) y Na_2CO_3 (94,4 mg, 0,89 mmol) en 5:1 dioxano:agua (3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{32}H_{37}ClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 677.3; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 621.2.

Paso 8: clorhidrato N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida



A una solución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato *tert*-butilo (como se prepara en el Ejemplo 27, paso 7: 296 mg, 0,44 mmol) en DCM (4,4 ml) se añadió HCl (4-6 N en 2-propanol, 0,88 ml, ~ 4,4 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{27}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 577.2; hallado 577.2.

Paso 9: 2-(1'-(5-(benziloxy)-6-ilmetilpyrimidine-4-carbonil)-2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-il)-5-ilmetil-8-oxo-5,8-dihydrospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



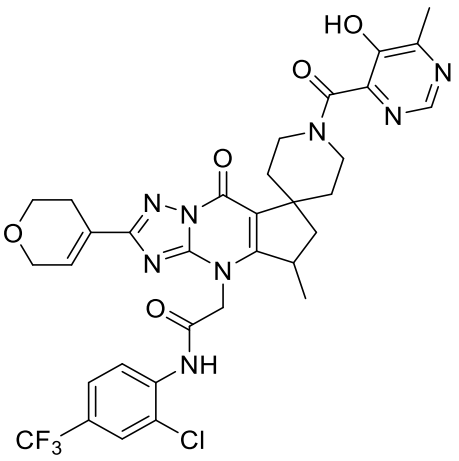
A una mezcla de clorhidrato *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-

2*H* -piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 27, etapa 8: 268 mg, 0,44 mmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpiripirina-4-carboxílico (128 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,76 ml, 4,37 mmol) en THF (1,75 ml) se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 0,52 ml, 0,87 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 4%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{40}H_{39}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 803.3; hallado 803.3.

Paso 10: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

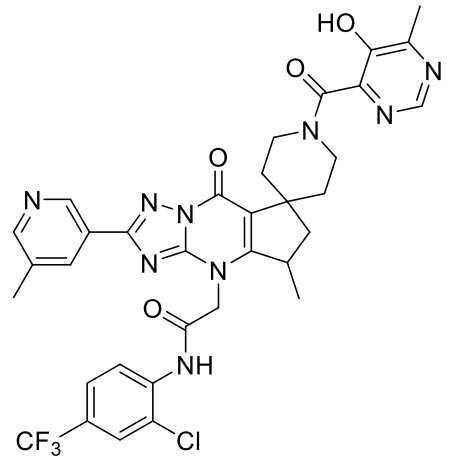
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (100 mg, 0,12 mmol) en TFA (1,5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 713.2; hallado 713.2.

Ejemplo 28. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (isómero único)

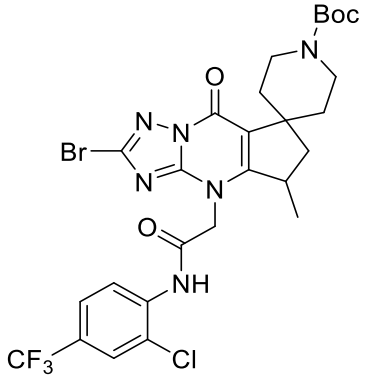


El compuesto del título se preparó utilizyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 27, con 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 27, paso 5, pico 1) en reemplazo del 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. (Ejemplo 27, paso 5, pico 2) en el paso 6. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 713,2; hallado 713,2.

Ejemplo 29. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

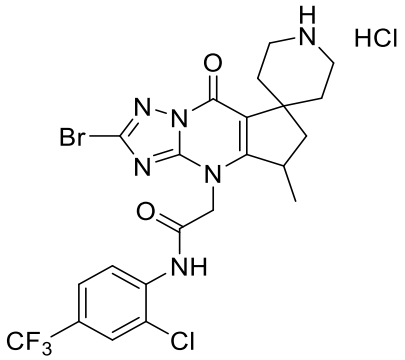


Paso 1: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



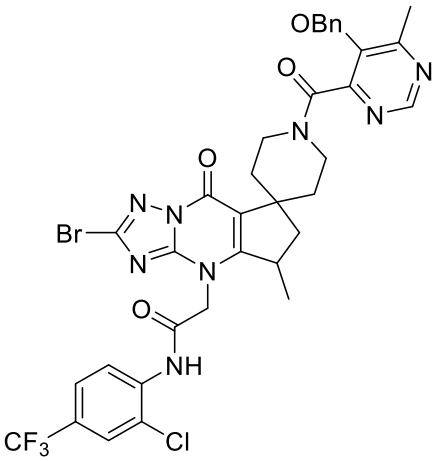
A una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butil (racémico, preparado en el Ejemplo 27, paso 4: 3,04 g, 6,94 mmol) y *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-iodoacetamida (Intermedio 1: 2,77 g, 7,63 mmol) en DM F (69,4 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (1,45 ml, 8,32 mmol) gota por gota. La mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y, luego, se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 50 %) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{27}H_{30}BrClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 673.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 617.1.

Paso 2: 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida clorhidrato



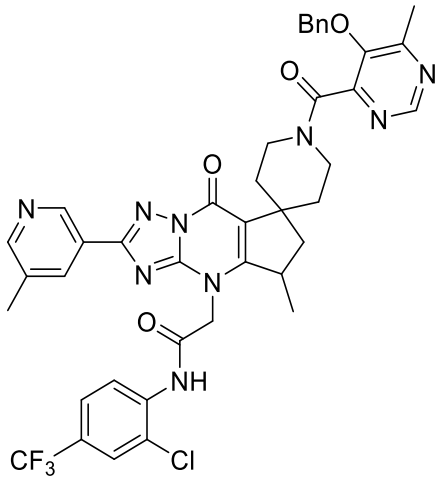
A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo 29, paso 1: 800 mg, 1,19 mmol) en DCM (8,0 ml) se añadió HCl (4-6 N en 2-propanol, 2,38 ml, ~11,9 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con DCM, luego se secó al vacío y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{22}H_{22}BrClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 573,1; hallado 573,0.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



A una solución de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida clorhidrato (como se preparó en el Ejemplo 29, paso 2: 732 mg, 1,20 mmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (352 mg, 1,44 mmol) y DIPEA (522 ml, 3,00 mmol) en THF (4,80 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 1,07 ml, 1,80 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 4%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{35}H_{32}BrClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 799.1; hallado 799.1.

Paso 4: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (15,0 mg, 18,8 µmol), ácido (5-metil-3-piridil)borónico (5,94 mg, 28,1 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (3,06 mg, 3,75

μmol) y Na_2CO_3 (5,96 mg, 56,3 μmol) en 5:1 de dioxano:agua (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y luego se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado en forma de un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{41}H_{38}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 812.3; hallado 812.2.

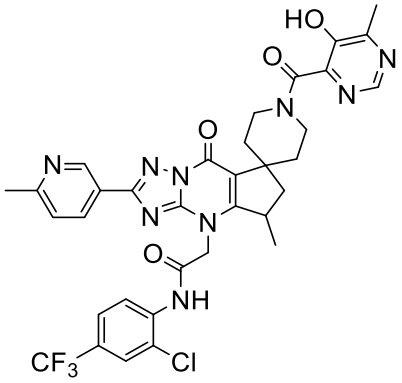
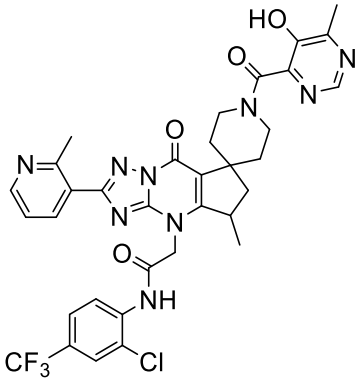
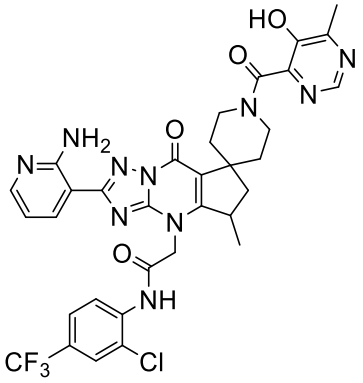
Paso 5: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

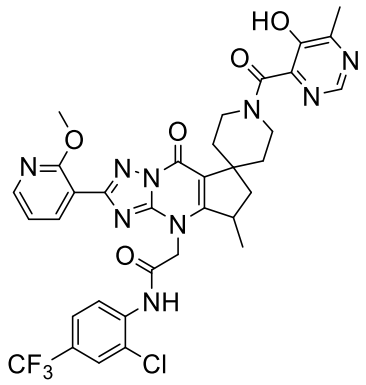
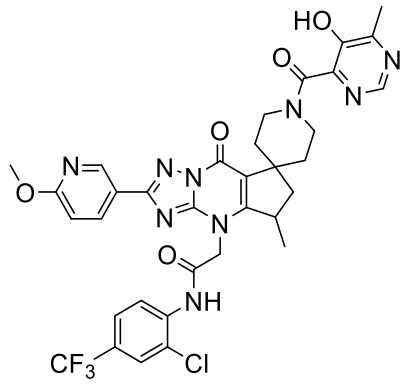
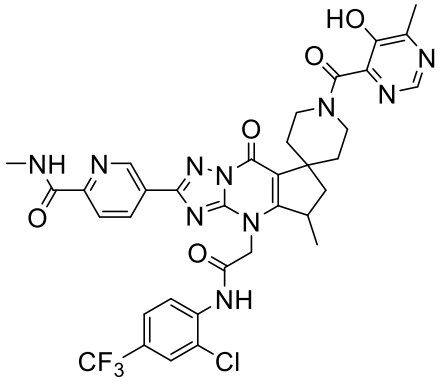
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en TFA (1.5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{34}H_{32}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 722.2; hallado 722.2.

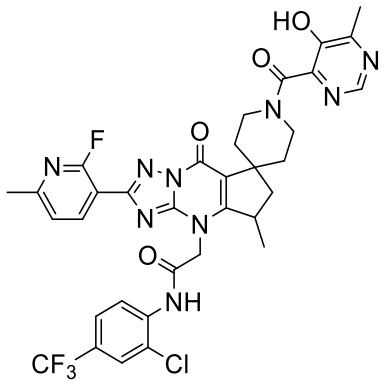
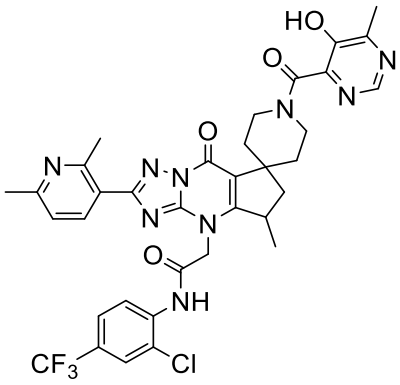
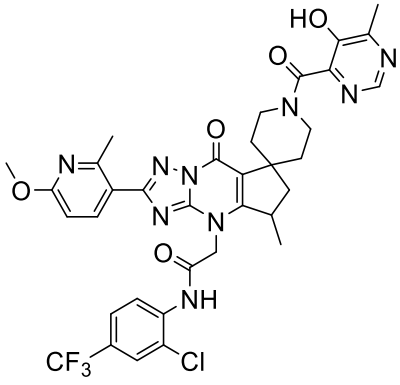
Ejemplos 30-74.

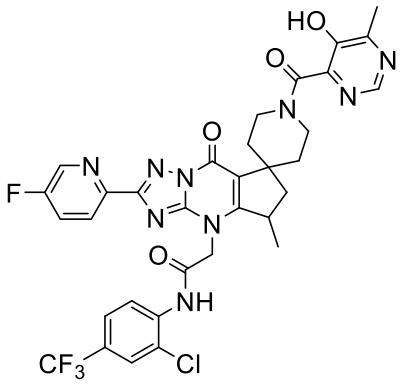
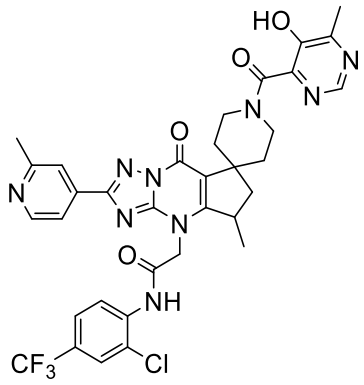
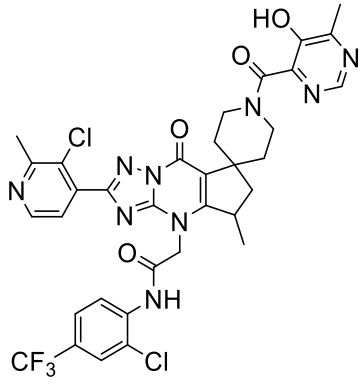
Los ejemplos **30-74** de la **Tabla 1** se prepararon como mezcla de isómeros de acuerdo con procedimientos similares descritos en el ejemplo 29, utilizyo los intermedios de ácidos borónicos (ésteres) correspondientes.

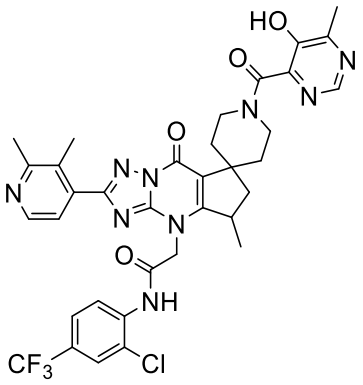
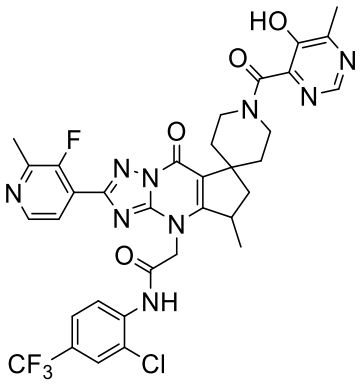
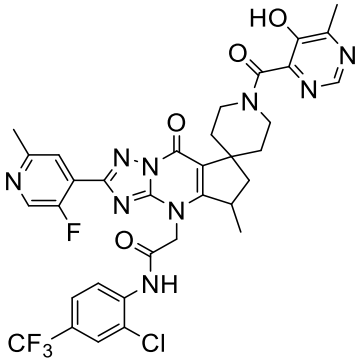
Tabla 1.

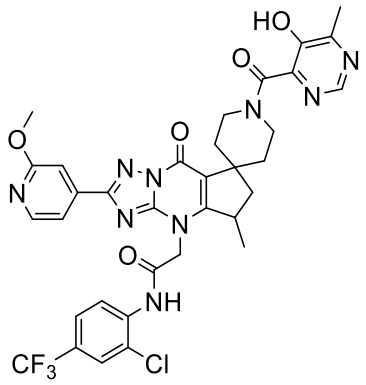
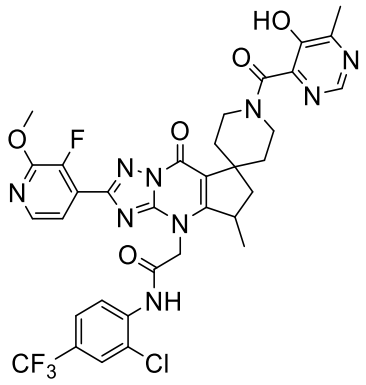
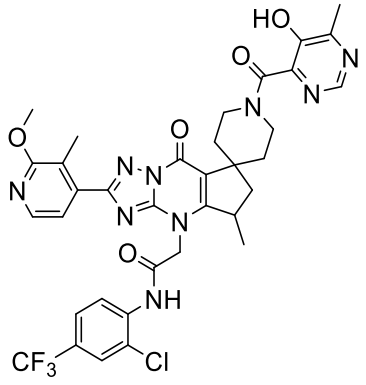
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
30		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	722,1
31		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	722,2
32		2-(2-(2-aminopiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	723,2

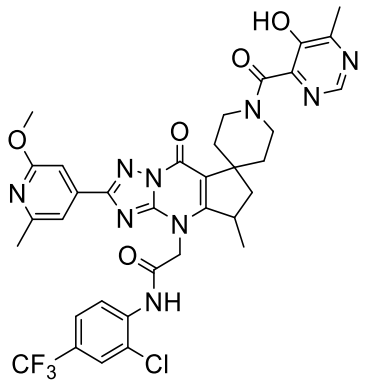
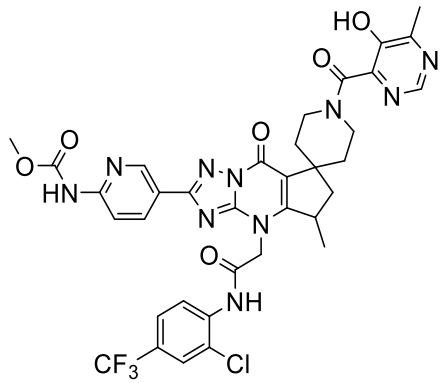
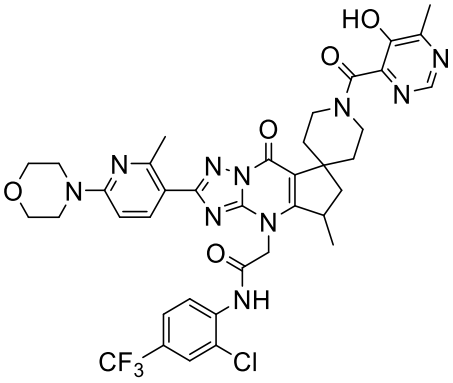
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
33		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	738,2
34		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	738,2
35		5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-metilpicolinamida	765,2

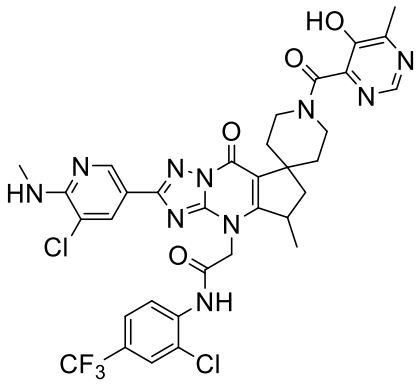
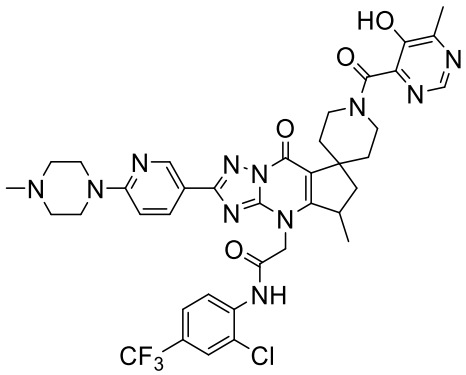
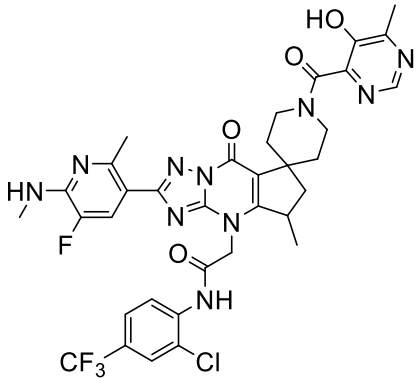
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
36		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	740,1
37		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	736,3
38		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	752,1

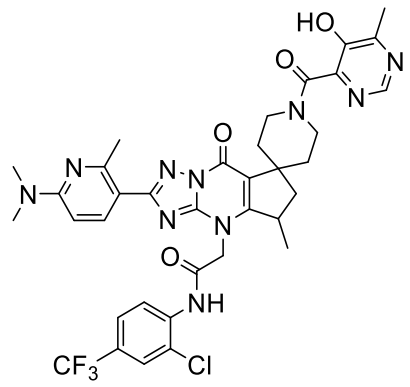
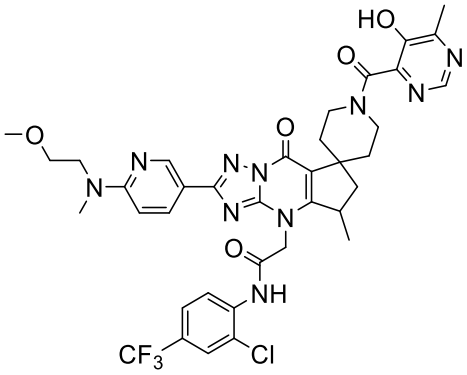
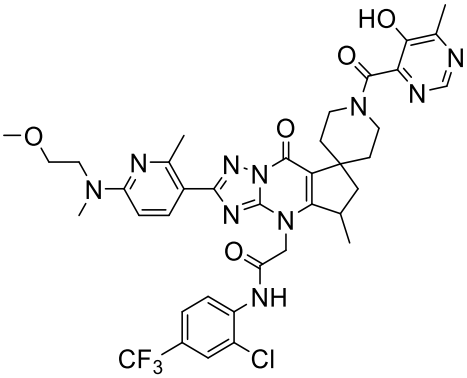
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
39		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoropiridin-2-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	726,3
40		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	722,2
41		2-(2-(3-cloro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	756,1

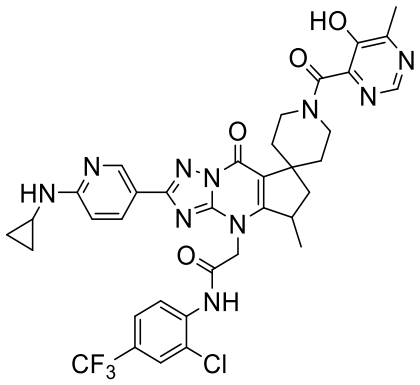
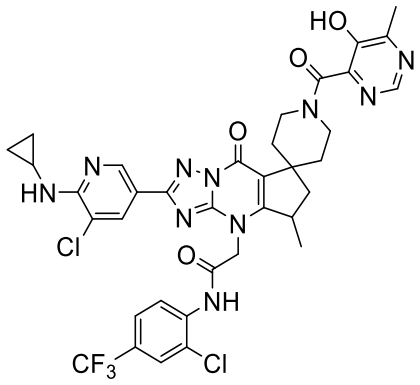
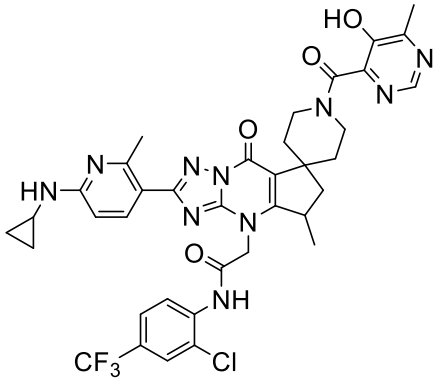
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
42		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	736,2
43		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	740,2
44		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	740,2

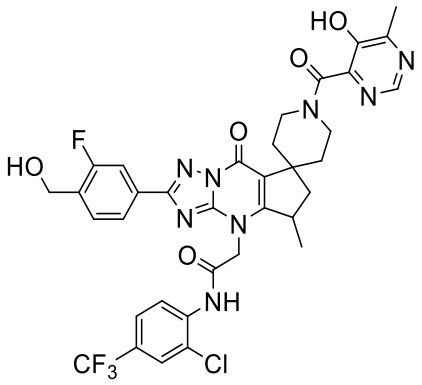
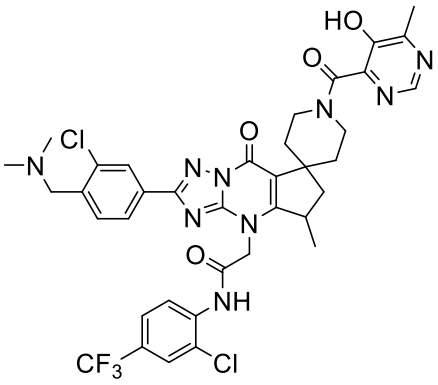
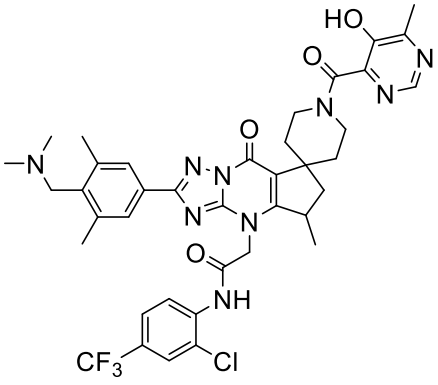
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
45		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	738,1
46		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	756,2
47		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	752,2

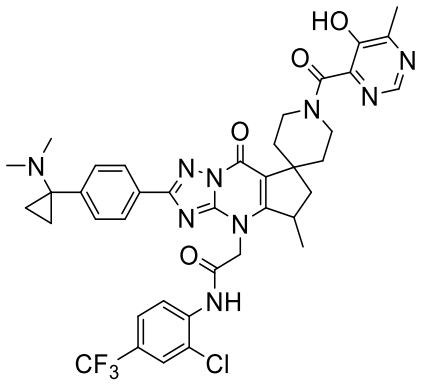
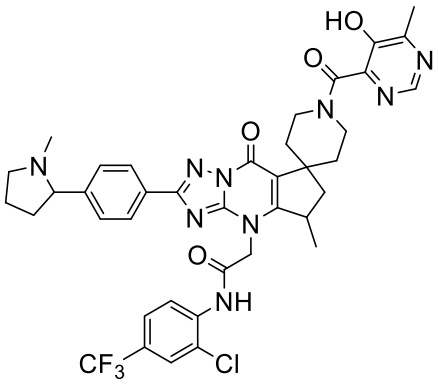
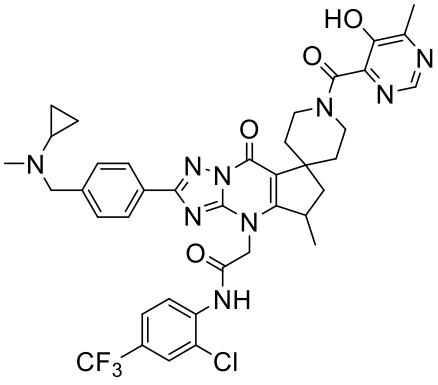
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
48		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	752,2
49		(5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo	781,2
50		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	807,3

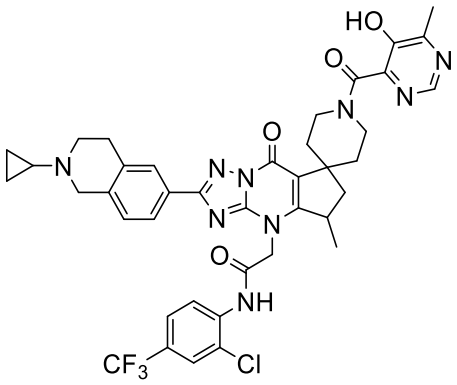
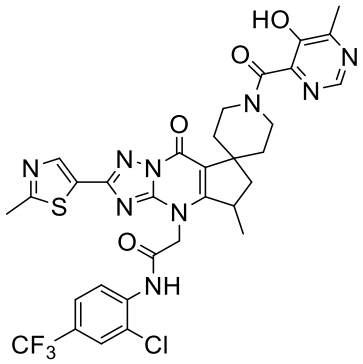
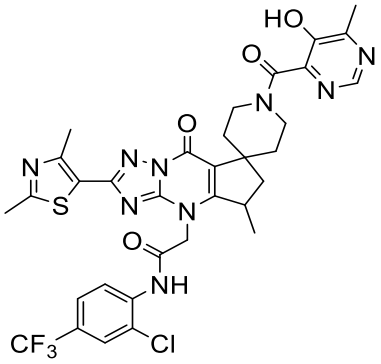
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
51		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	771,2
52		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	806,3
53		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	769,2

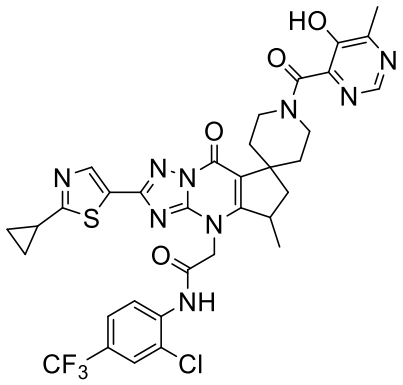
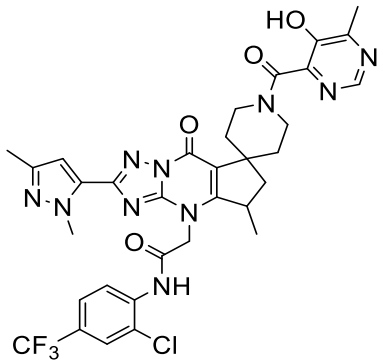
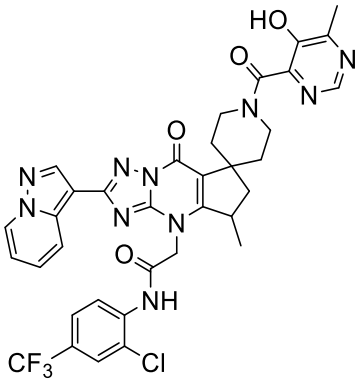
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
54		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	765,3
55		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	795,3
56		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	809,3

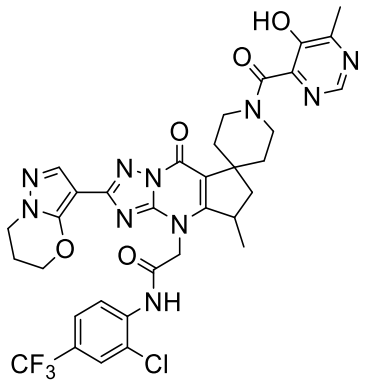
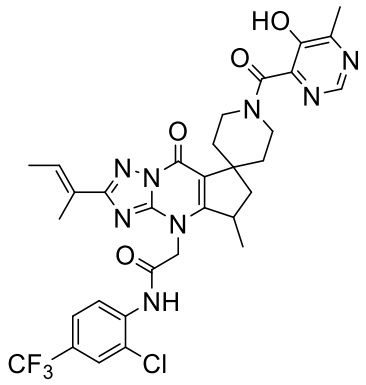
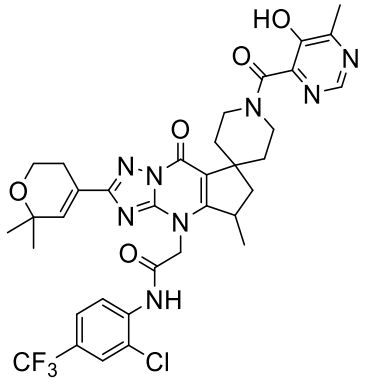
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
57		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	763,2
58		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-cloro-6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	797,2
59		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilamino)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	777,2

Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
60		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	755,2
61		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	798,3
62		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetilfenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	792,3

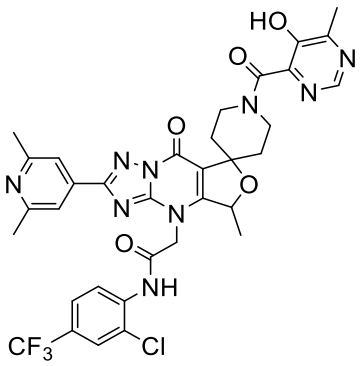
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
63		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	790,2
64		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	790,3
65		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((ciclopropil(metil)amino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	790,3

Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
66		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	802,3
67		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	728,2
68		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	742,2

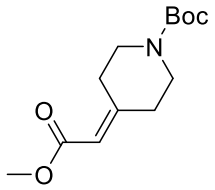
Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
69		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-ciclopropiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	754,2
70		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	725,2
71		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-*a*]piriidin-3-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	747,2

Ejemplo	Estructura química	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
72		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	753,2
73		(*E*)-2-(2-(but-2-en-2-il)-1'-(5-hydroxy-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihydrospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	685,3
74		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6,6-dimetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	741,2

Ejemplo 75. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida (mezcla de isómeros)

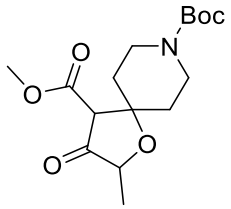


Paso 1: 4-(2-metoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



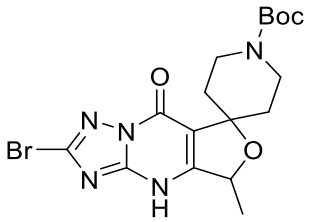
Se agitó una suspensión de NaH (dispersión del 60% en aceite mineral, 3,61 g, 90,3 mmol) en THF anhidro (113 ml) a 0 °C durante 10 minutos antes de agregar lentamente fosfonoacetato de trimetilo (14,6 ml, 90,3 mmol). La solución resultante se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de volver a enfriarse a 0 °C. Usyo un embudo de adición, se agregó una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,0 g, 75,3 mmol) en THF (75 ml) gota a gota. Luego de completar la adición, la mezcla se retiró del baño de hielo/agua y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar rápidamente con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 25 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{13}H_{22}NO_4$ $(M+H)^+$ m/z = 256.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 156.1.

Paso 2: 8-(terc-butil) 4-metil-2-metil-3-oxo-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-4,8-dicarboxilato (mezcla de cis/trans)



Se agitó una suspensión de NaH (dispersión del 60% en aceite mineral, 1,17 g, 29,4 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C durante 10 minutos antes de agregar una solución de (−)-*L*-lactato de metilo (2,81 ml, 29,4 mmol) en THF (30 ml) gota a gota. La solución resultante se retiró del baño de hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añadió gota a gota una solución de 4-(2-metoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 19,6 mmol) en DMSO (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{16}H_{26}NO_6$ $(M+H)^+$ m/z = 328.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 228.1.

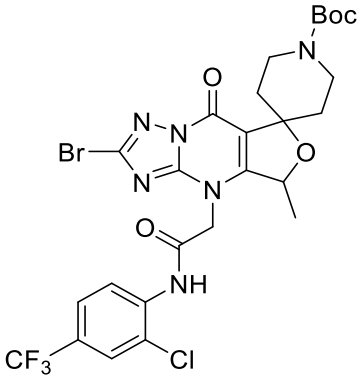
Paso 3: 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-metil-2-metil-3-oxo-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-4,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butilo) (mezcla de *cis*/ *trans*) (3,3 g, 10,1 mmol), 5-bromo-4*H*-1,2,4-triazol-3-amina (1,5 g, 9,2 mmol), y ácido fosfórico (901 mg, 1,2 mmol) en EtOH

(20 ml) se calentó a 110 °C durante 30 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente DIPEA (4,9 ml, 27,6 mmol) y Boc_2O (6,0 g, 27,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) y después con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{17}H_{23}BrN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 440.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 340.0.

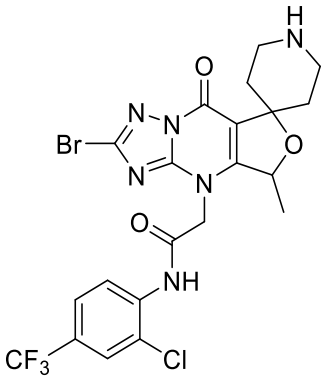
Paso 4: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (1,76 g, 4,0 mmol) y *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-yodoacetamida (intermedio 1:1,67 g, 4,0 mmol) en DMF (40 ml) a 0 °C se agregó DIPEA (1,1 ml, 6,0 mmol) gota a gota. La mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante 6 días, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 60%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{26}H_{28}BrClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 675.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z =

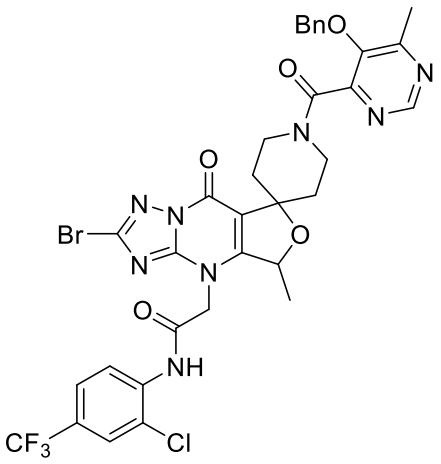
575.1.

Paso 5: 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 1,18 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se agregó HCl (4N en dioxano, 1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido resultante (sal de HCl) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{21}H_{20}BrClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 575.0; hallado 575.1

Paso 6: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (400 mg, 0,69 mmol) y ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (0,20 g, 0,83 mmol) en THF (4,0 ml) se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 1,3 ml, 2,08 mmol) y Et_3 N (0,75 ml, 5,56 mmol) secuencialmente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{30}BrClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 801.1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 801.2

Paso 7: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

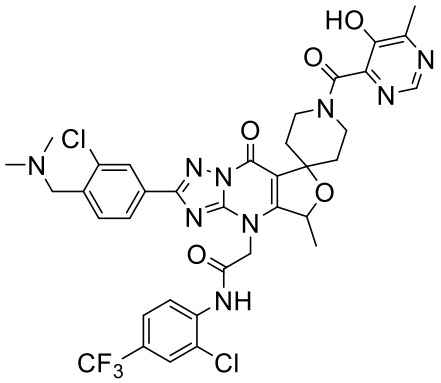
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (20 mg, 0,02 mmol), (2,6-dimetil-4-piridil)borónico (9,3 mg, 0.05 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (4,0 mg, 4,9 µmol), y

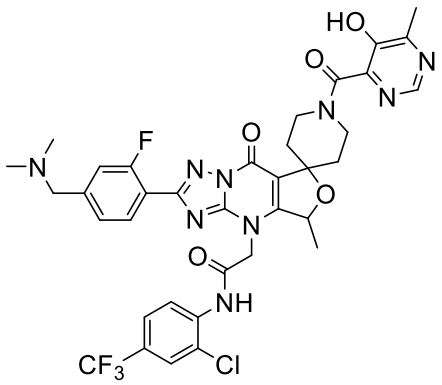
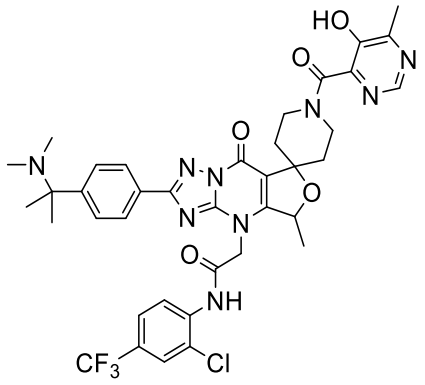
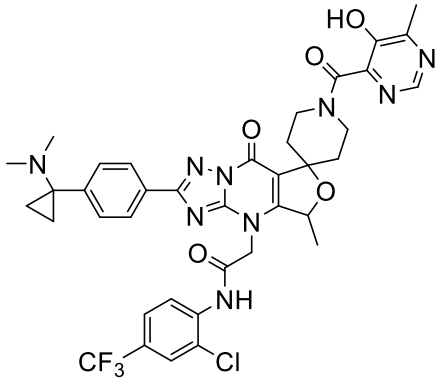
Na_2CO_3 (7,9 mg, 0,07 mmol) en 4:1 dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fracción orgánica se concentró y el residuo se agitó con TFA (0,5 ml) a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{34}H_{32}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 738.2; hallado 738.3.

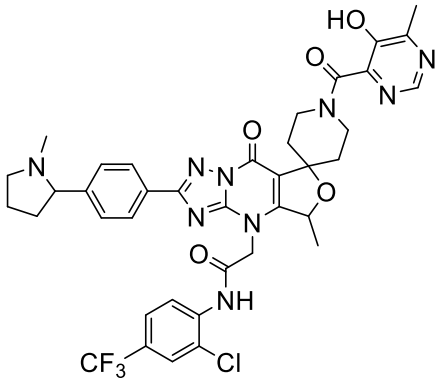
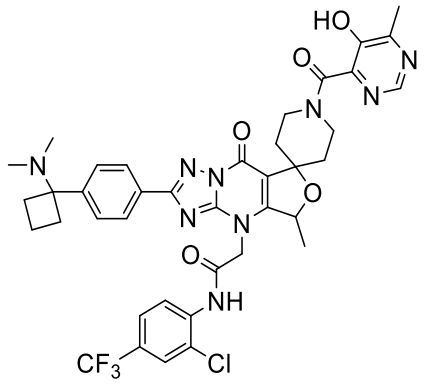
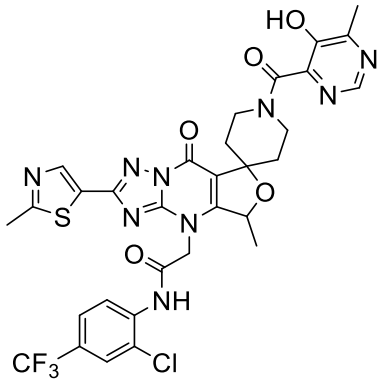
Ejemplos 76-84, 126-143 y 273-274.

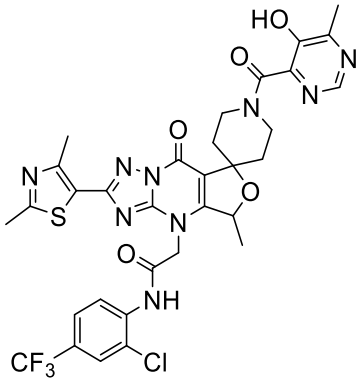
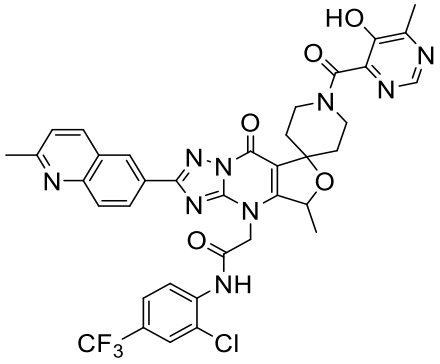
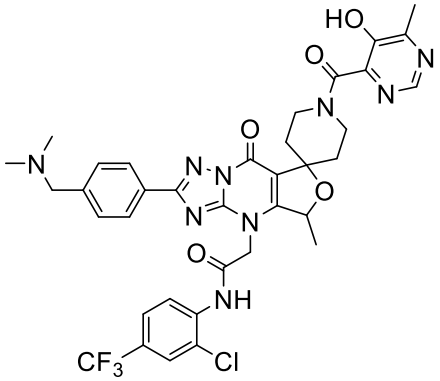
Los ejemplos **76-84, 126-143** y **273-274** en la **Tabla 2** se prepararon como mezcla de isómeros según procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo **75**, utilizyo los correspondientes ácidos borónicos (ésteres) intermedios.

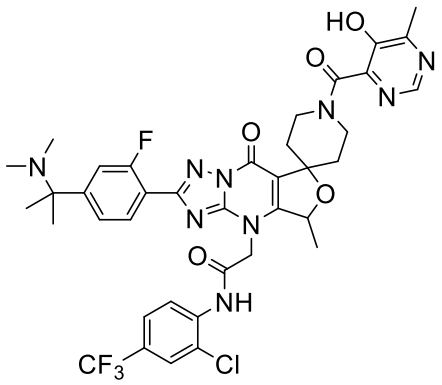
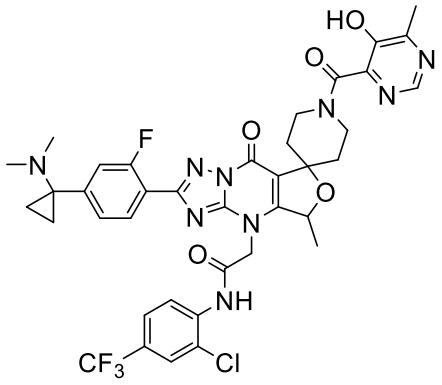
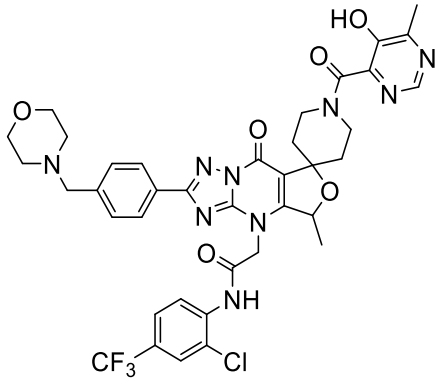
Tabla 2.

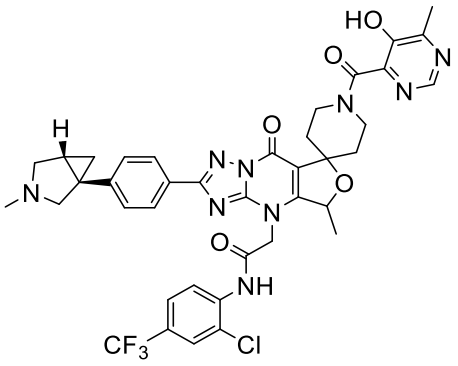
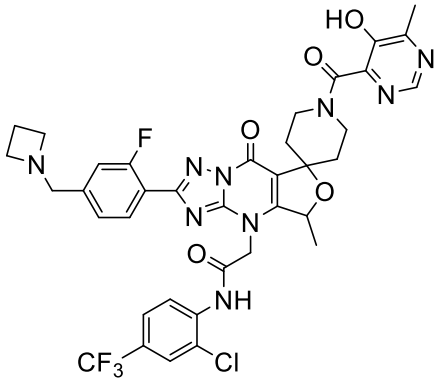
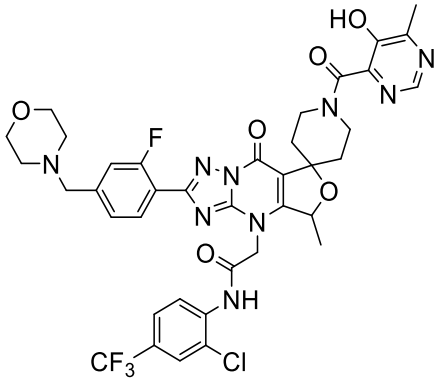
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
76		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	800,2

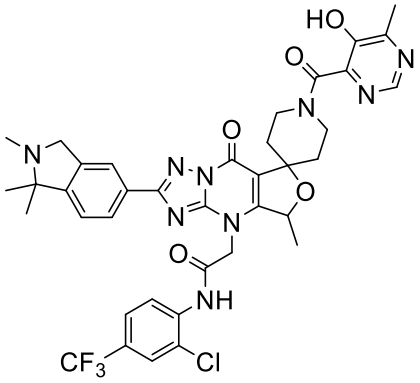
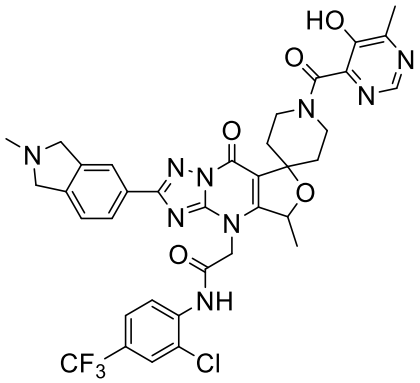
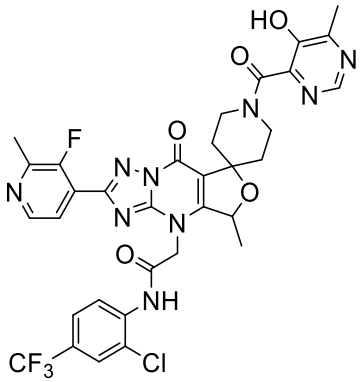
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
77		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	784,3
78		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(2-(dimetilamino)propan-2-il)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	794,3
79		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	792,2

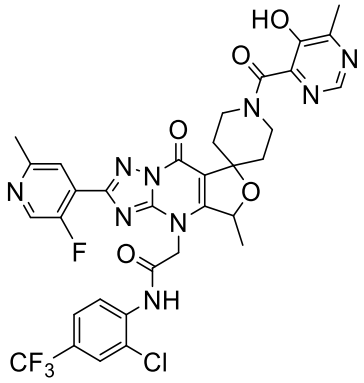
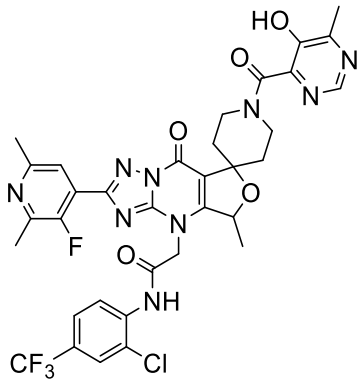
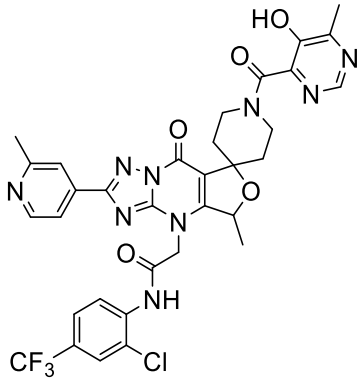
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
80		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	792,2
81		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclobutil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	806,3
82		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	730,2

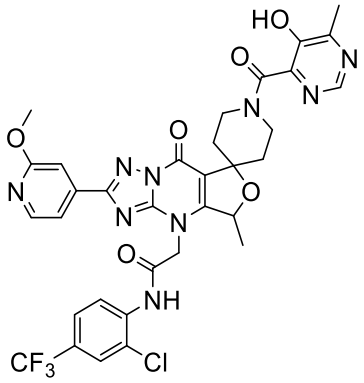
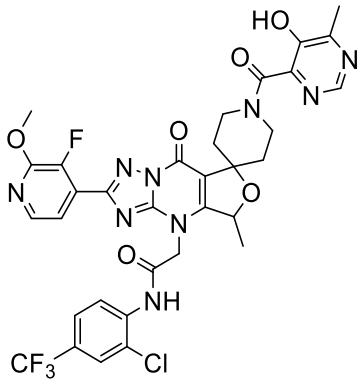
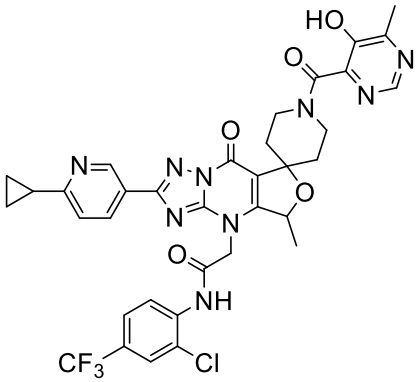
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
83		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	744,2
84		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilquinolin-6-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	774,2
126		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	766,2

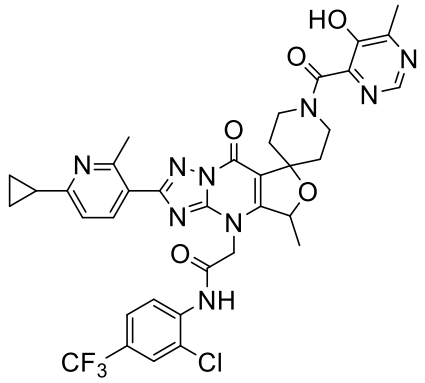
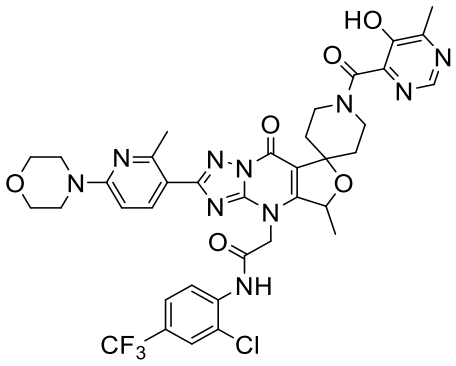
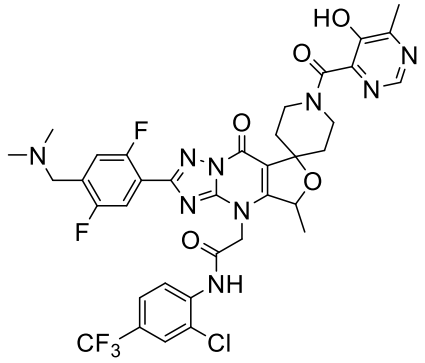
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
127		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	812,2
128		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	810,3
129		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-(morfolinometil)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	808,2

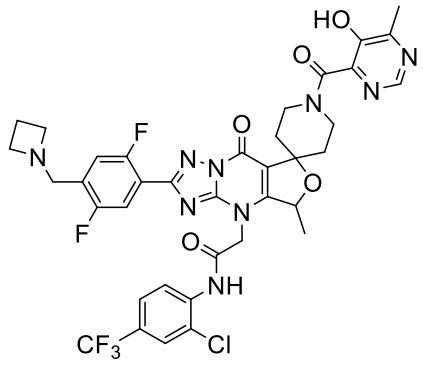
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
130		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-((1*S*,5*R*)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)fenil)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	804,2
131		2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	796,2
132		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	826,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
133		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	792,2
134		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilisoindolin-5-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	764,2
135		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	742,2

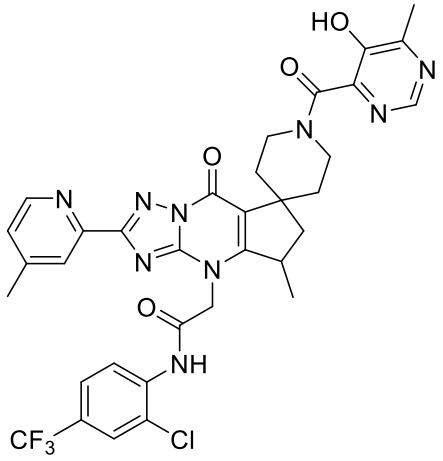
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
136		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	742,2
137		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	756,2
138		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	724,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
139		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	740,2
140		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	758,3
141		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	750,2

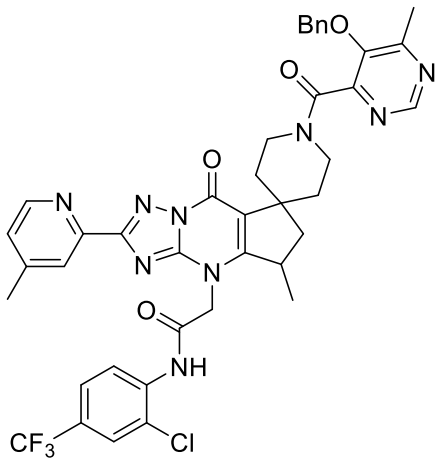
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
142		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	764,2
143		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	809,2
273		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	802,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
274		2-(2-(4-(azetidin-1-ililmetil)-2,5-difluorophenil)-1'-(5-hydroxy-6-ilmetilpyrimidine-4-carbonil)-5-ilmetil-8-oxo-5,8-dihydro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	814,2

Ejemplo 85. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)



Paso 1: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una mezcla de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (preparada en el Ejemplo 29, paso 3: 15 mg, 18,8 µmol), tributil-(4-metil-2-piridil)estanano (14,3 mg, 37,5 µmol), CuI (1,43 mg, 7,5 µmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (4.33 mg, 3.75 µmol) en dioxana (2.0 ml) se calentó en 100 °C por 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y luego se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado en forma de un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{41}H_{38}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 812.3; hallado 812.2.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

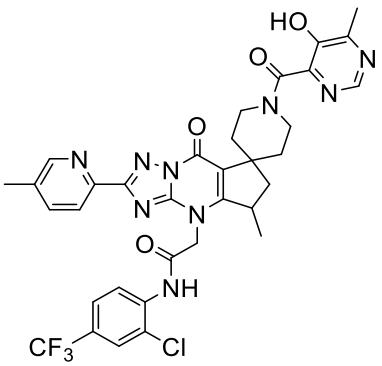
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en TFA (1.5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

con acetonitrilo, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{34}H_{32}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 722.2; hallado 722.2.

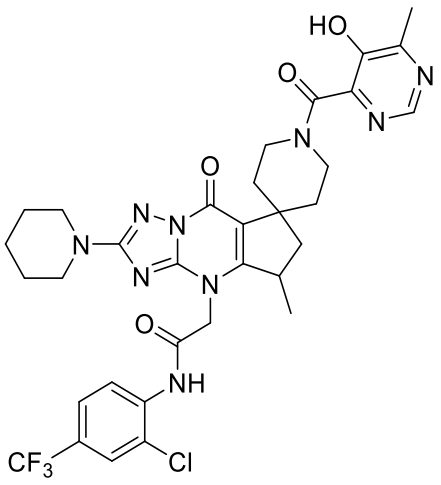
Ejemplo 86.

El Ejemplo 85 de la **Tabla 3** se preparó como una mezcla de isómeros según procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 85, usyo el estanano correspondiente.

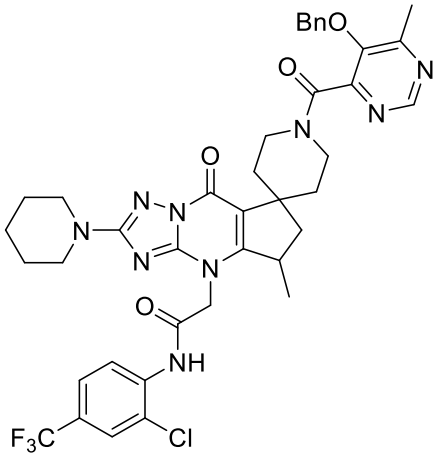
Tabla 3.

Ejemplo	**Estructura química**	**Químico Nombre**	**LCMS $(M+H)^+$ m/z**
86		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metilpiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	722,2

Ejemplo 87. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)



Paso 1: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



Una mezcla de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se prepara en el Ejemplo 29, paso 3: 20,0 mg, 0,02 mmol), piperidina (14,2 ul 0,07 mmol) y el KOAc (14,72 mg, 0,15 mmol) en DMSO (0,1 ml) se calentó a 120 º C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo y agua, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las

fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{40}H_{42}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 804,3; hallado 804,3.

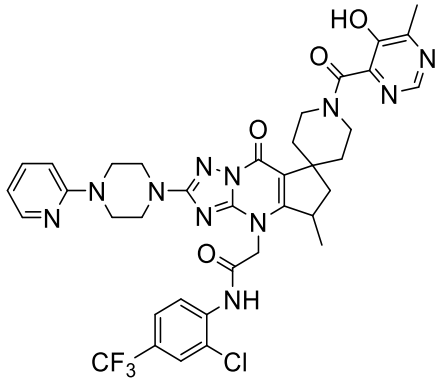
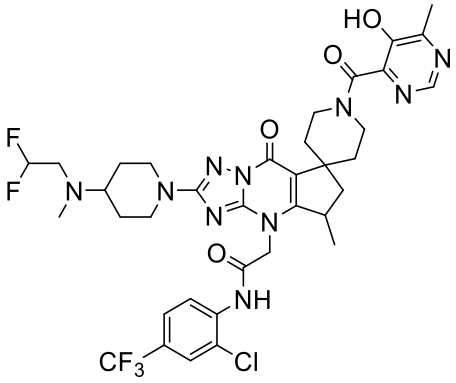
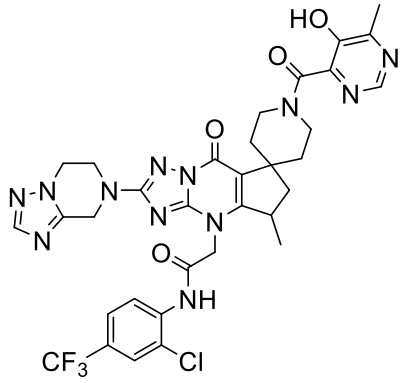
Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

Una solución 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 87, paso 1) en TFA (0,2 M) se calentó a 50 °C durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{36}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 714.3; hallado 714.3

Ejemplos 88-90.

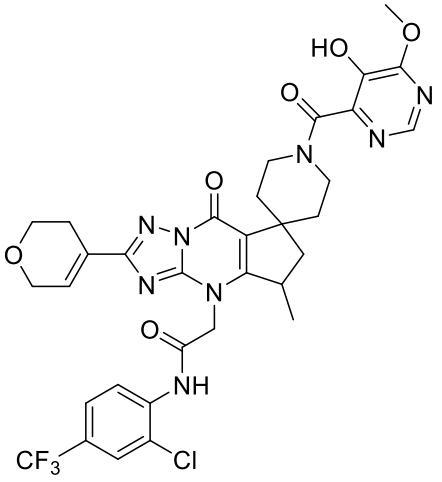
Los ejemplos **88-90** de la **Tabla 4** se prepararon como mezcla de isómeros de acuerdo con procedimientos similares descritos en el ejemplo **87**, utilizyo las aminas correspondientes.

Tabla 4.

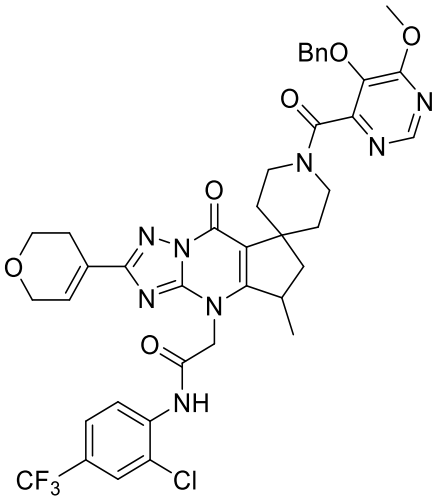
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS $(M+H)^+$ m/z
88		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	792,2
89		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)piperidin-1-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	807,2
90		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	753,2

Ejemplo 91. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metoxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

il)acetamida (mezcla de isómeros)



Paso 1: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metoxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-i)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una mezcla de ácido 5-(benciloxi)-6-metoxipirimidina-4-carboxílico (18 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,5 ml), DIPEA (18 ul, 0,1 mmol) y HATU (26 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente durante 10 min antes de la adición de una solución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (como se prepara en el Ejemplo 11, paso 9: 20 mg, 0,03 mmol) en DMF

(0,2 ml). Tras agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{40}H_{39}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 819.3; hallado 819.3.

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metoxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

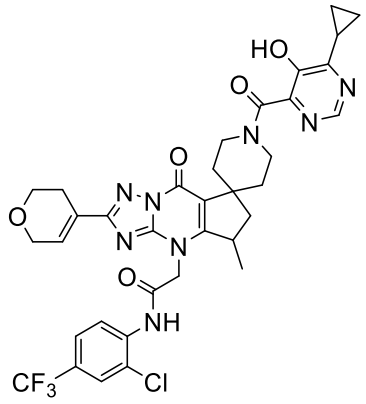
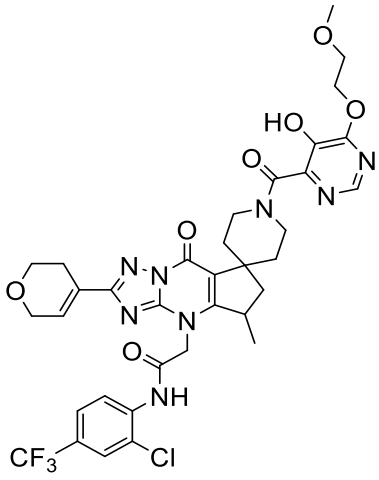
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metoxipirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (18 mg, 0,022 mmol) en TFA (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 729.2; hallado 729.2.

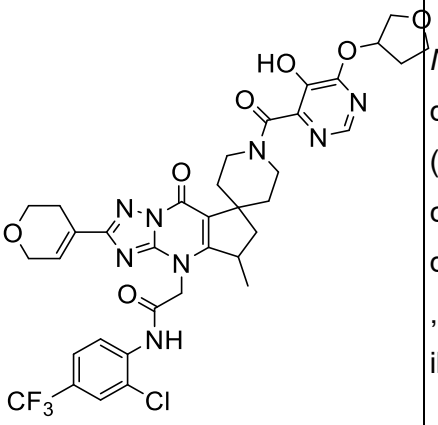
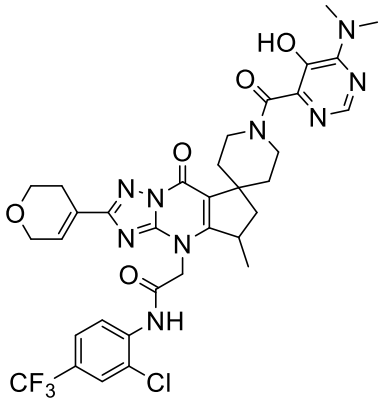
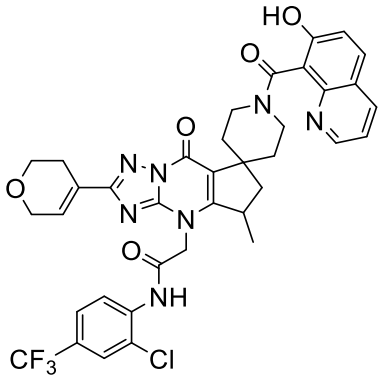
Ejemplos 92-100 y 144-152.

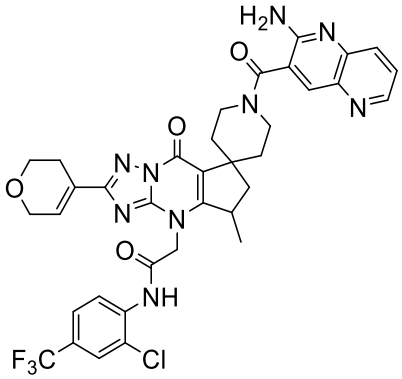
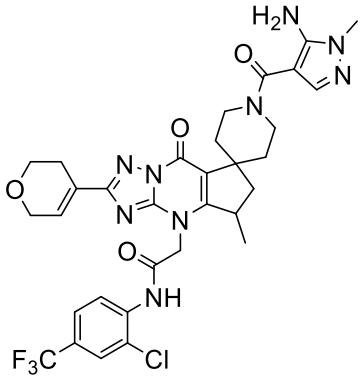
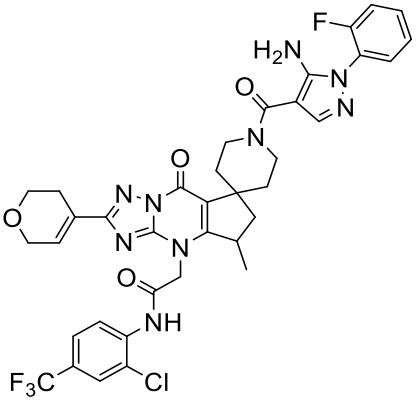
Los ejemplos **92-95** y **144-152** de la **Tabla 5** se prepararon como mezcla de isómeros de acuerdo con procedimientos similares, como se describe en el Ejemplo **91**, pasos 1 y 2; Ejemplos **96-100** se prepararon como mezcla de isómeros de acuerdo con un procedimiento similar, como se describe en el Ejemplo **91**, paso 1, utilizyo los ácidos carboxílicos correspondientes en lugar del ácido 5-(benciloxi)-6-

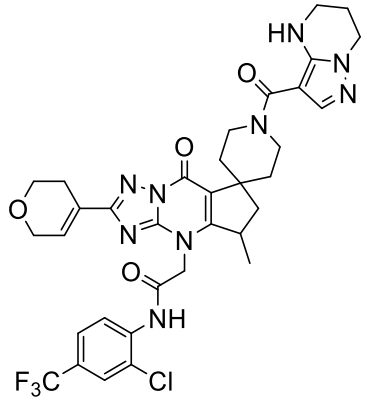
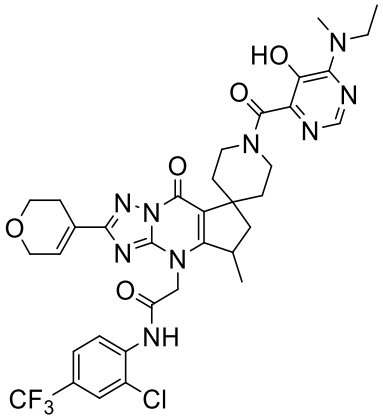
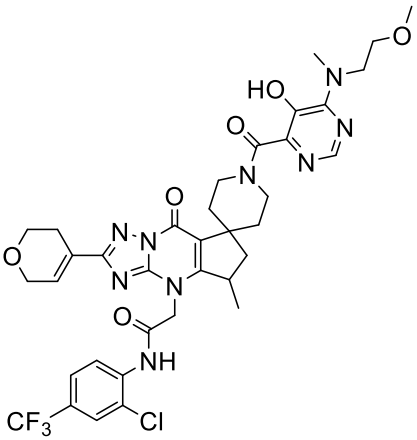
metoxipirimidina-4-carboxílico.

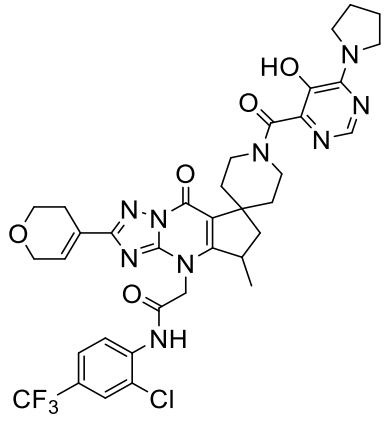
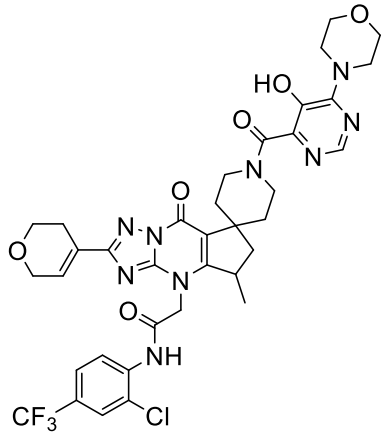
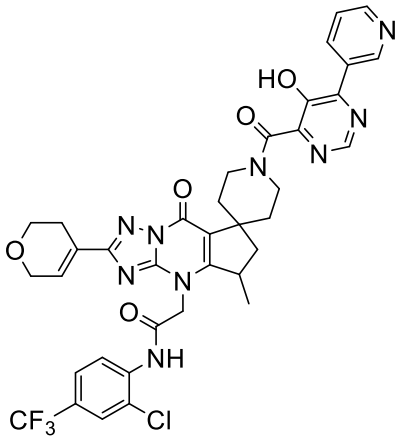
Tabla 5.

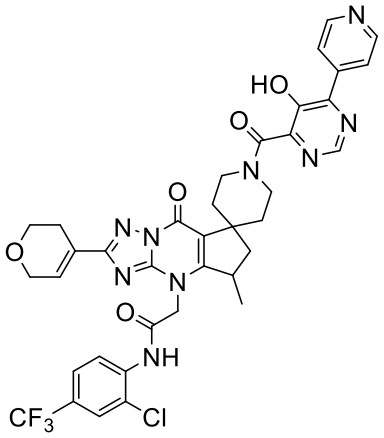
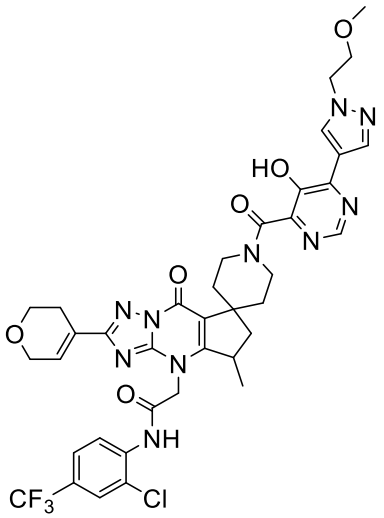
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
92		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-ciclopropil-5-hidroxipirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	739,2
93		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	773,2

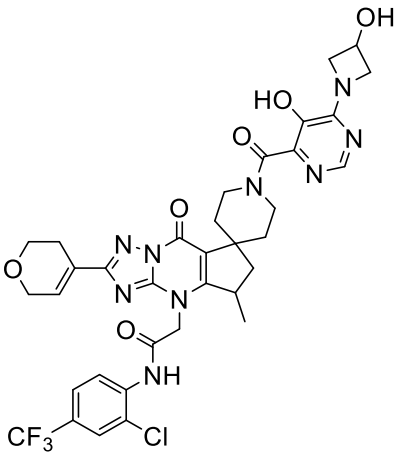
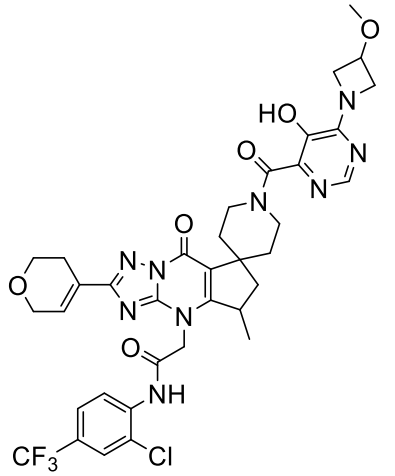
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
94		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	785,2
95		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	742,2
96		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(7-hidroxiquinolina-8-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	748,2

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
97		2-(1'-(2-amino-1,5-naftiridina-3-carbonil)-2-(3,6-dihidro-*2H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	748,2
98		2-(1'-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	700,2
99		2-(1'-(5-amino-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	780,2

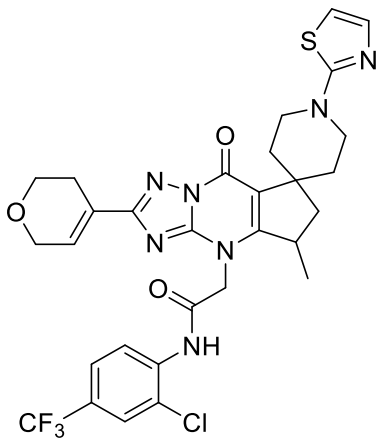
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
100		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	726,3
144		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(6-(etil(metil)amino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	756,3
145		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((2-metoxietil)(metil)amino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	786,3

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
146		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	768,3
147		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-morfolinopirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	784,3
148		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	776,2

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
149		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	776,2
150		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	823,3

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
151		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	770,2
152		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	784,3

Ejemplo 101. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(tiazol-2-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

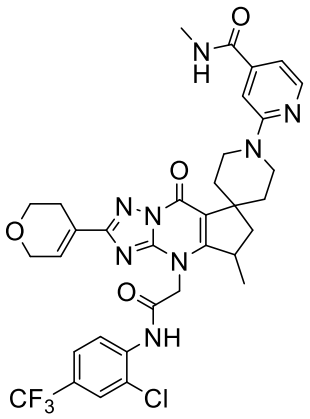


A una solución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (como se prepara en el Ejemplo 11, paso 9: 15 mg, 0,03 mmol) en THF (0.6 ml) se agregó GPhos Pd G6 (7,37 mg, 0,01 mmol), 2-bromotiazol (5,1 ul, 8,4 mg, 0,05 mmol), seguido de trimetilsilanolato de sodio (8,8 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{30}H_{30}ClF_3N_7O_3S$ $(M+H)^+$ m/z = 660.2; hallado 660.2.

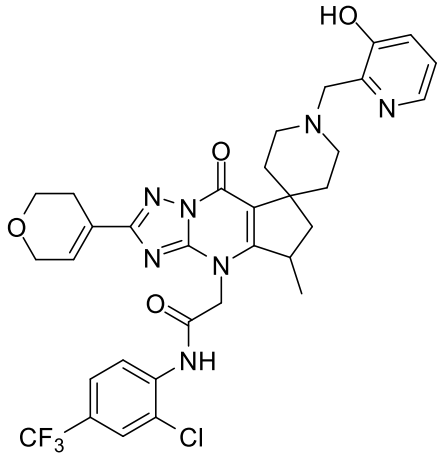
Ejemplo 102.

El Ejemplo **102** de la **Tabla 6** se preparó como una mezcla de isómeros según un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **101**, usyo los correspondientes haluros de heteroarilo en lugar de 2-bromotiazol.

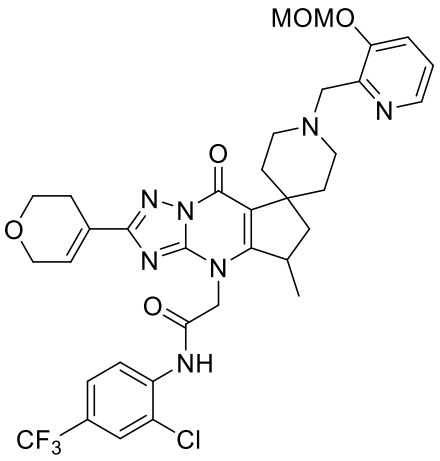
Tabla 6.

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS $(M+H)^+$ m/z
102		2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilisonicotinamida	711,2

Ejemplo 103. *N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-*2H*-pirano-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)



Etapa 1: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-((3-(metoximetoxi)piridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida



Mezcla de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (preparada en el Ejemplo 11, paso 9: 300 mg, 0,52 mmol), 3-(metoximetoxi)picolinaldehído (870 mg, 5,2 mmol), AcOH (0,12 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,0 mmol) se agitaron juntos en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se utilizaron directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{35}H_{38}ClF_3N_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 728.3; hallado 728.2.

Etapa 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

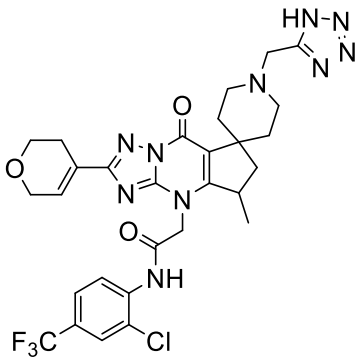
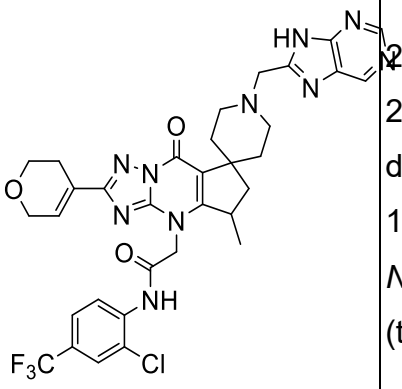
El residuo concentrado del paso 1 se disolvió en HCl (4 N en dioxano, 4 ml) y acetonitrilo (16 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal

TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{34}ClF_3N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 684.2; hallado 684.2.

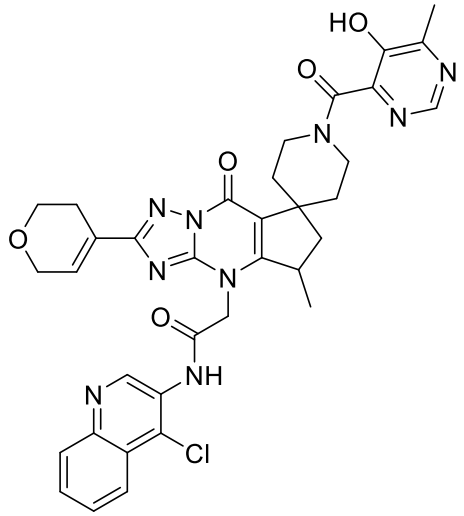
Ejemplos 104-105.

Los ejemplos **104-105** de la **Tabla 7** se prepararon como mezcla de isómeros de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo **103**, *Paso 1*, utilizyo el aldehído correspondiente en lugar de 3-(metoximetoxi)picolinaldehído.

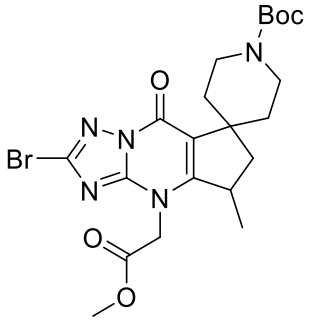
Tabla 7.

Ejemplo	**Estructura química**	**Nombre químico**	**LCMS (M+H)$^+$ m/z**
104		2-(1'-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	659,2
105		2-(1'-((9*H*-purin-8-il)metil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	709,3

Ejemplo 106. *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)



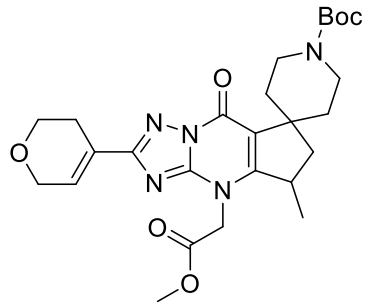
Paso 1: 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (racémico, preparado en el Ejemplo 27, paso 4: 440,3 mg, 1,0 mmol) y metil 2-yodoacetato (0,25 ml, 2,0 mmol) en DMF (4,0 ml) a 0 °C se agregó DIPEA (0,37 ml, 2,0 mmol). La mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas

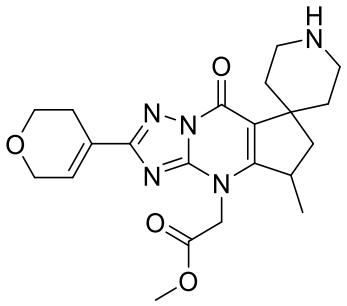
orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{21}H_{29}BrN_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 510.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 454.0.

Paso 2: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



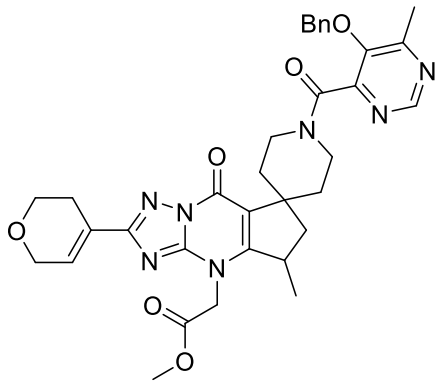
Una solución de 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*] pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,31 mmol), potasio (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)trifluoroborato (119 mg, 0,63 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (51,2 mg, 0,06 mmol) y Na_2CO_3 (99,7 mg, 0,94 mmol) en 9:1 de dioxano:agua (3,0 ml) se agitaron a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{26}H_{36}N_5O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 514.3; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 458.2.

Paso 3: 2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetate de metilo



A una solución de 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,21 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se agregó en HCl (4N en dioxano, 1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido resultante (sal de HCl) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{21}H_{28}N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 414.2; hallado 414.2.

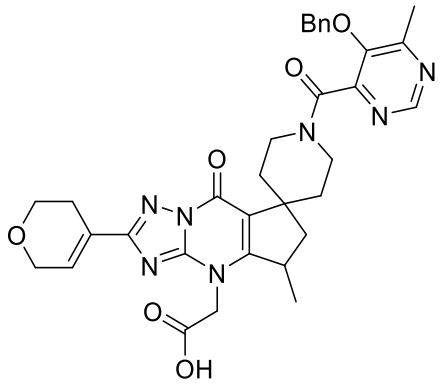
Paso 4: metil 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8- oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetato



Una mezcla de ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (0,10 g, 0,41 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmol), y HATU (140,7 mg, 0,37 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir 2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetato de metilo (85 mg, 0,21 mmol). Tras enfriar

a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{38}N_7O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 640.3; hallado 640.2.

Paso 5: ácido 2-(1'-(5-(benziloxy)-6-ilmetilpyrimidine-4-carbonil)-2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-il)-5-ilmetil-8-oxo-5,8-dihydrospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acético



A una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetato de metilo (130 mg, 0,2 mmol) en MeOH (0,8 ml), THF (0,8 ml) y agua (0,4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (42,6 mg, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1,0 N en agua, 1,2 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{33}H_{36}N_7O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 626.3; hallado = 626.2.

Paso 6: N-(4-cloroquinolin-3-il)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-

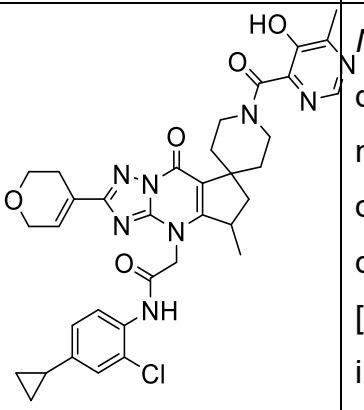
dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

A una solución de ácido 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(*6H*)-il)acético (20 mg, 0,03 mmol) y 4-cloroquinolin-3-amina (15,5 mg, 0,10 mmol) se añadió acetonitrilo (0,8 ml) en solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 70 µL, 0,11 mmol), seguido de Et_3N (26 µL, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después a 50 ºC durante 15 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con TFA (0,5 ml) a 50 °C durante 2 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 696.2; hallado 696.3.

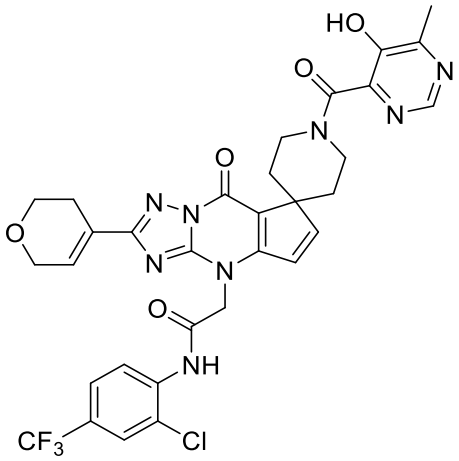
Ejemplo 107.

El Ejemplo **107** de la **Tabla 8** se preparó como mezcla de isómeros de conformidad con procedimientos similares descritos en el Ejemplo **106**, utilizyo la amina correspondiente en lugar de 4-cloroquinolin-3-amina.

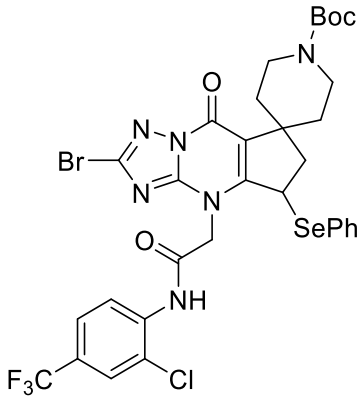
Tabla 8.

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
107		*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	685,2

Ejemplo 108. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida

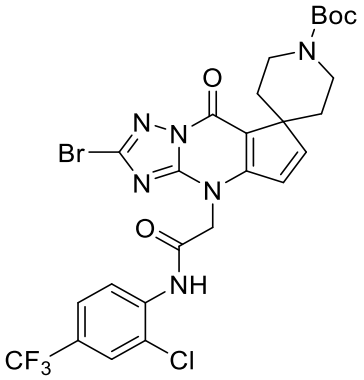


Paso 1: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-5-(fenilselanil)-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



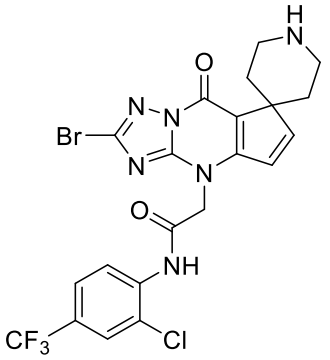
A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (preparado en el Ejemplo 1, paso 5: 240,0 mg, 0,36 mmol) en THF (4,0 ml) a -78 °C (se añadió litio bis trimetilsilil)amida (1,0 M en THF, 0,80 ml, 0,80 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y luego se añadió cloruro de fenilselenilo (83,6 mg, 0,44 mmol) en una porción. La solución resultante se agitó a -78 °C durante otra hora antes de verterla en una mezcla de EtOAc y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100 %) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{32}H_{32}BrClF_3N_6O_4Se$ $(M+H)^+$ m/z = 815.1; hallado $(M+H-56)^+$ = 758.9.

Paso 2: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



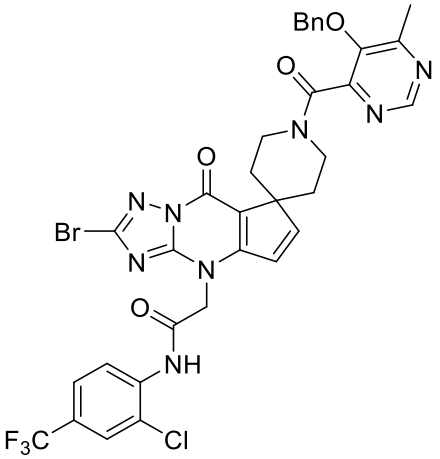
A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-5-(fenilselanilo)-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (198,0 mg, 0,24 mmol) en DCM (3,0 ml) a -78 °C se añadió una solución de ácido 3-cloroperbenzoico gota a gota (pureza del 77%, 60 mg, 0,27 mmol) en DCM (1,0 ml). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se vertió en una mezcla de DCM y agua. La capa acuosa se lavó con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100 %) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{26}H_{26}BrClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 657.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 601.0.

Paso 3: 2-(2-bromo-8-oxospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (150,0 mg, 0,27 mmol) en DCM (2,5 ml) se agregó TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en un embudo separador que contenía 30 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Al embudo se le añadió DCM (20 ml) y MeOH (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM:MeOH 5:1 (12 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{21}H_{18}BrClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 557.0; hallado 556.9.

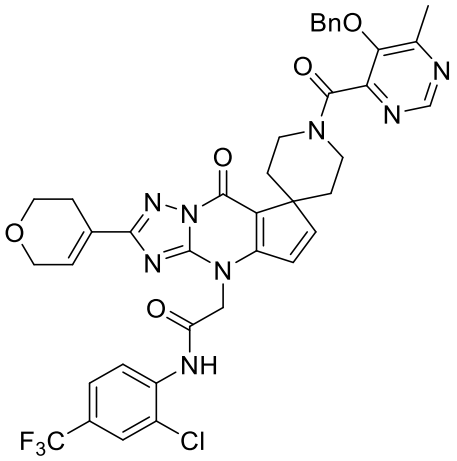
Paso 4: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-8-oxospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-(2-bromo-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (60,0 mg, 0,1 mmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (29,6 mg, 0,12 mmol), y DIPEA (44,1 µl, 0,25 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 92,7 µl, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con

agua. La capa acuosa se extrajo con DCM x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100 %), luego con MeOH en DCM (0 a 40 %) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{28}BrClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 783.1; hallado 783.0.

Paso 5: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxospiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (20,0 mg, 0,03 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,65 mg, 0,05 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (4,17 mg, 0,01 mmol) y Na_2CO_3 (6,76 mg, 0,06 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%), luego con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{39}H_{35}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 787.2; hallado 787.2.

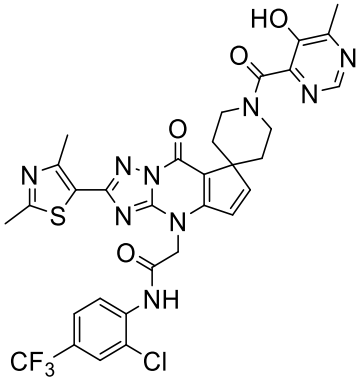
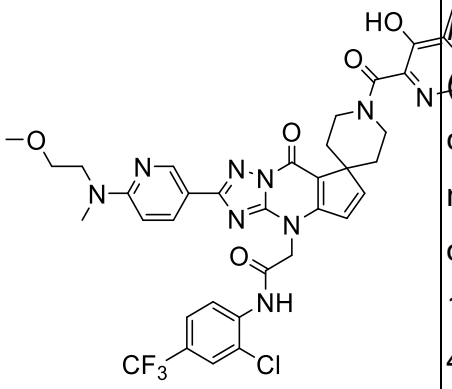
Paso 6: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxoespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8H)-il)acetamida

Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 108, paso 5) en TFA (0.2 M) se calentó a 50 °C durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{32}H_{29}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 697.2; hallado 697.2.

Ejemplos 109-110.

Los Ejemplos **109-110** de la Tabla **9** se prepararon con arreglo a procedimientos similares descritos en el Ejemplo **108**, utilizyo los correspondientes ácidos borónicos (ésteres) en lugar de 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en el *paso 5*.

Tabla 9.

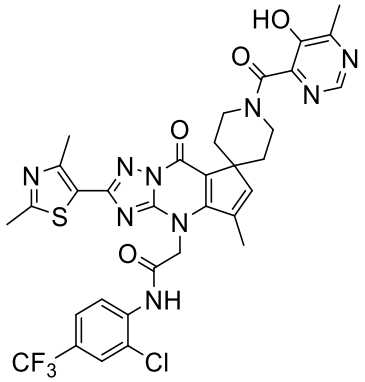
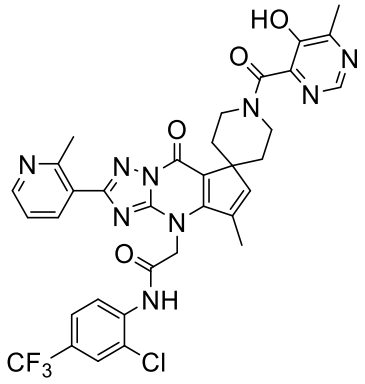
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
109		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	726,2
110		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	779,2

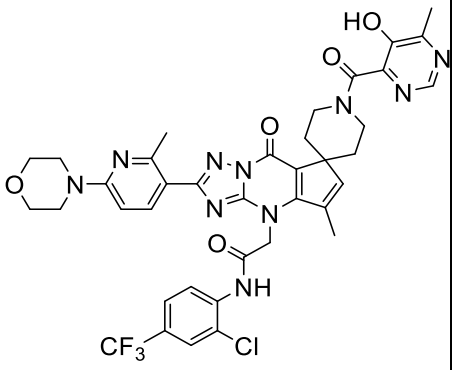
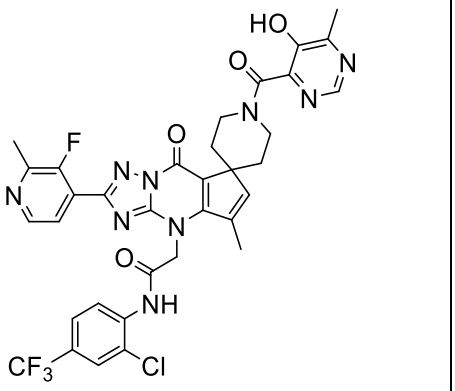
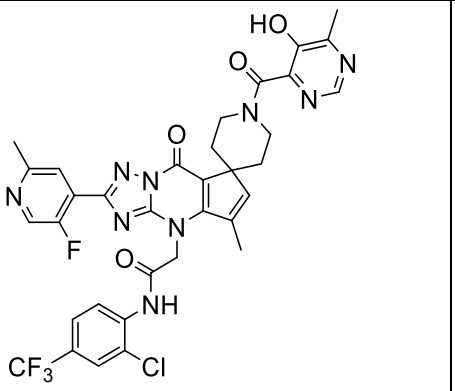
Ejemplos 111-112 y 153-158.

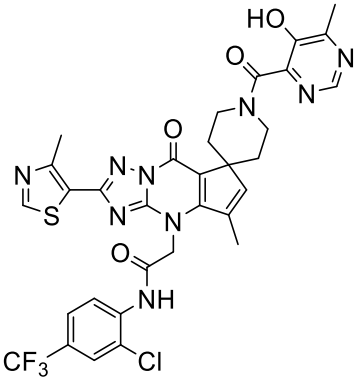
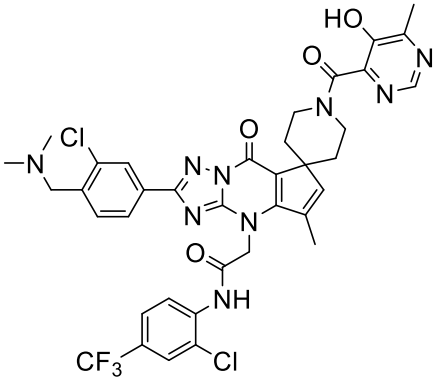
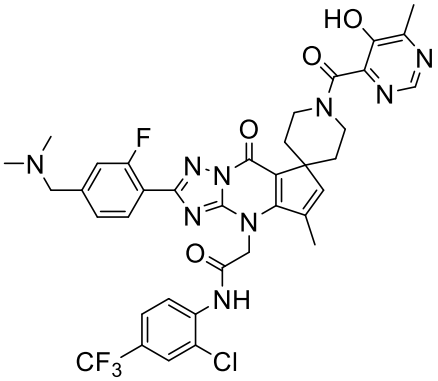
Los Ejemplos **111-112** y **153-158** de la Tabla **10** se prepararon según procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo **108**, usyo 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (según se preparó en el Ejemplo 29, paso 1) en lugar de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-

carboxilato de *terc*-butilo en el *paso 1*, y los correspondientes ácidos borónicos (ésteres) en lugar de 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano in el *paso 5*.

Tabla 10.

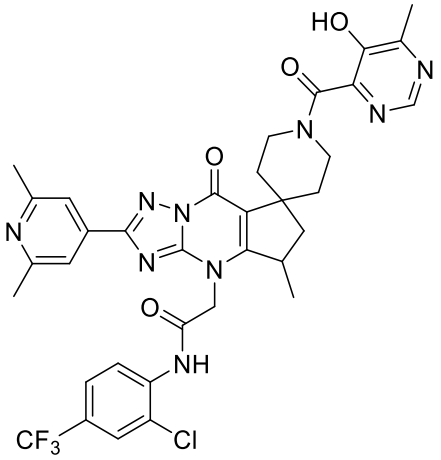
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
111		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	740,2
112		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	720,2

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
153		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	805,2
154		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	738,2
155		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	738,4

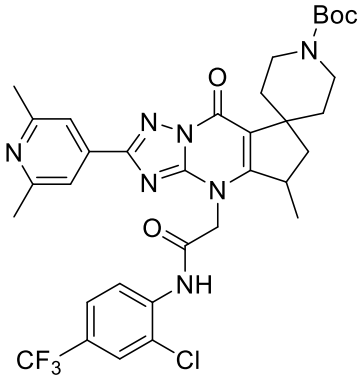
Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	LCMS (M+H)+ m/z
156		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-8-oxospiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	726,2
157		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	796,2
158		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxoespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(8*H*)-il)acetamida	780,5

Ejemplo 113. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(*6H*)-

il)acetamida (mezcla de isómeros)



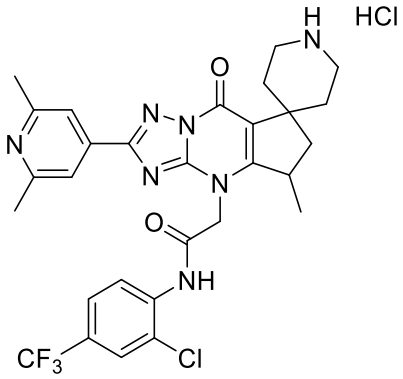
Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



Una mezcla de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo 29, paso 1: 750,0 mg, 1,11 mmol) de 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (389 mg, 1,67 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (182 mg, 0,22 mmol) y carbonato sódico (295 mg, 2,78 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (12 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se vertió en una mezcla de DCM (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron

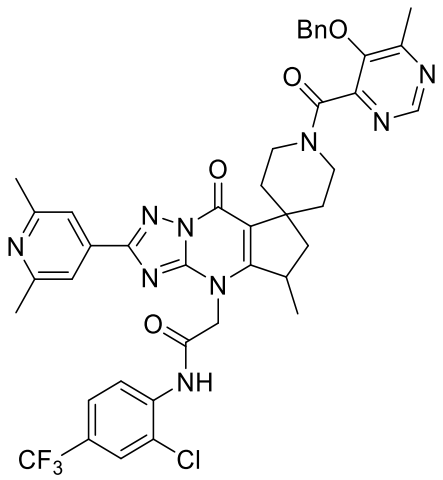
sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y luego se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{38}ClF_3N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 700.3; hallado 700.2

Paso 2: clorhidrato de N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



A una disolución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (588 mg, 0,84 mmol) en DCM (8,4 ml) se añadió HCl (4-6 N en 2-propanol), 1,68 ml, ~8,4 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de diluir con éter dietílico (5 ml). La mezcla se agitó durante otros 10 minutos, luego el precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con pequeñas cantidades de éter dietílico y luego se secó al vacío. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{29}H_{30}ClF_3N_7O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 600.2; hallado 600.2.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



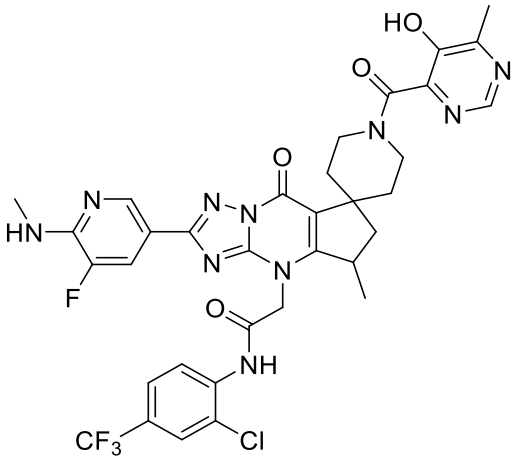
A una solución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida hidrocloruro (510 mg, 0,85 mmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (249 mg, 1,02 mmol), y DIPEA (371 ml, 2,12 mmol) en THF (3,4 ml) se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 0,78 ml, 1,27 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%), luego con MeOH en DCM (0 a 4%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{42}H_{40}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 826.3; hallado 826.2.

Paso 4: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

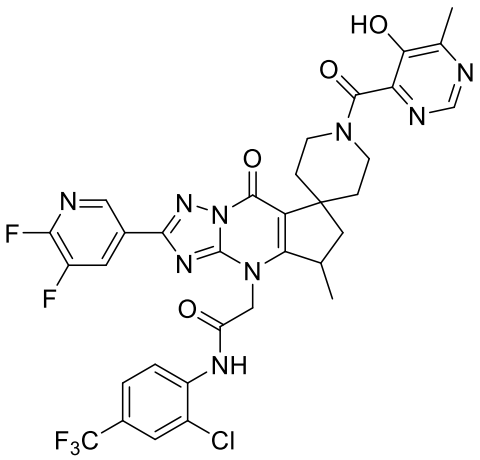
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 113, Paso 3) en TFA (0,2 M) se calentó a 50 °C durante 2

horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{35}H_{34}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 736.2 ; hallado 736.2.

Ejemplo 114. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)



Paso 1: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5,6-difluoropiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida



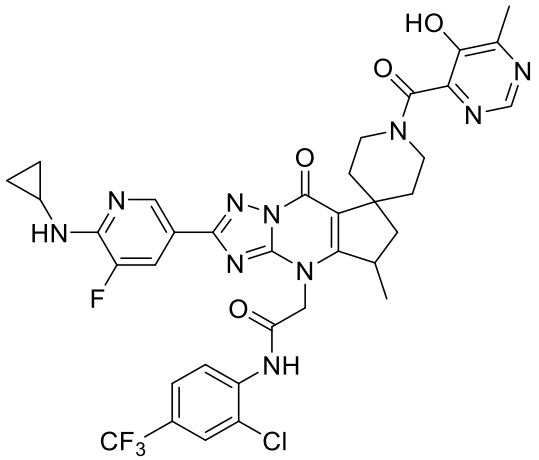
Una mezcla de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin]-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 29, paso 3: 40,0 mg, 0,05 mmol), 2,3-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (36,2 mg, 0,15 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (8,2 mg, 0,01 mmol), y Na_2CO_3 (15,9 mg, 0,15 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 6 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{33}H_{28}ClF_5N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 744.2; hallado 744.1.

Paso 2:N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

Una mezcla de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5,6-difluoropiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-

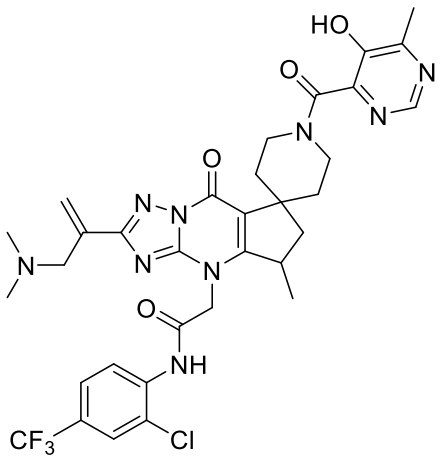
il)acetamida (20,0 mg, 0,03 mmol), metilamina (2 M en THF, 53.8 ul, 0,11 mmol) y DIPEA (9,39 ul, 0,05 mmol) en dioxano (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{34}H_{32}ClF_4N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 755.2; hallado 755.1.

Ejemplo 115. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilamino)-5-fluoropiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

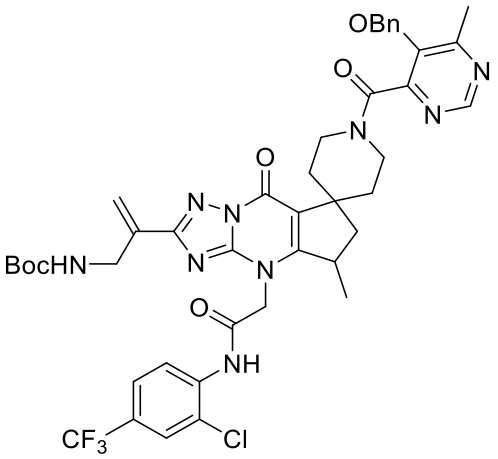


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 114, con ciclopropilamina en sustitución de metilamina en el Paso 2. LCMS calculado para $C_{36}H_{34}ClF_4N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 781.2; hallado 781.1.

Ejemplo 116. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-en-2-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)



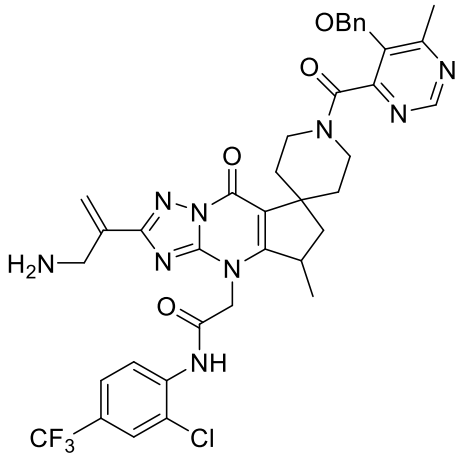
Paso 1: (2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)alil)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin]-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 29, paso 3: 20,0 mg, 25 µmol), (2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)carbamato de *terc*-butilo (9,2 mg, 32,5 µmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (4,1 mg, 5,0 µmol) y Na_2CO_3 (8,0 mg, 75 µmol) en 5:1 de dioxano:agua (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 90 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y

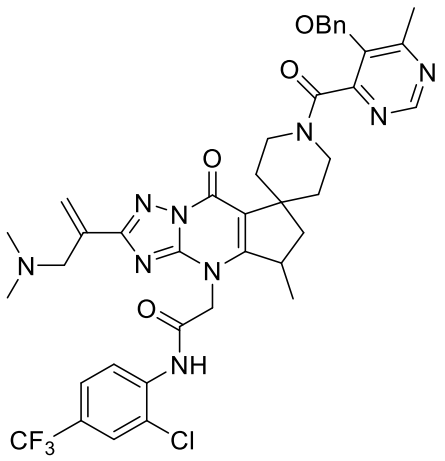
salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{43}H_{46}ClF_3N_9O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 876.3; hallado 876.3.

Paso 2: 2-(2-(3-aminoprop-1-en-2-il)-1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



El residuo concentrado del Ejemplo 116, Etapa 1 se redisolvió en DCM (1,5 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{38}H_{38}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 776.3; hallado 776.3.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3-(dimetilamino)prop-1-en-2-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



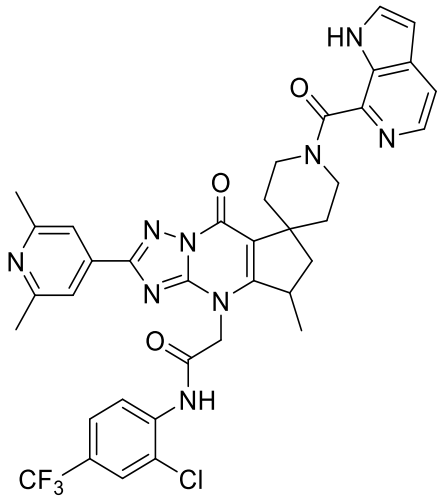
Una mezcla del residuo concentrado del Ejemplo 116, paso 2, formaldehído (37 % en peso en agua, 1 gota), 1 gota de AcOH y triacetoxiborohidruro de sodio se agitó en THF a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{40}H_{42}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 804,3; hallado 804,3.

Paso 4: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-en-2-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

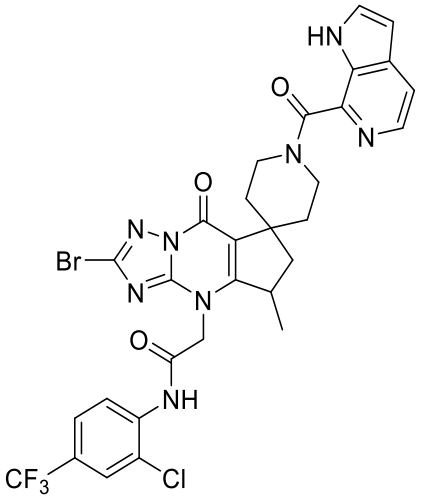
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3-(dimetilamino)prop-1-en-2-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 116, paso 3) en TFA (1.5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1%

TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{36}ClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 714,3; hallado 714,3.

Ejemplo 117. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida; (mezcla de isómeros)



Paso 1: 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-1'-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.

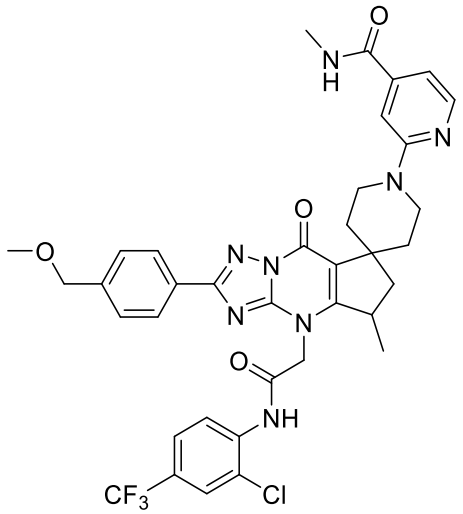


Una mezcla de ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxílico (51 mg, 0,31 mmol), DIPEA (137 ul, 0,78 mmol) y HATU (119 mg, 0,31 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar una solución de clorhidrato 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*pirimidina-7,4']-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (según se preparó en el Ejemplo 29, paso 2: 150 mg, 0,26 mmol) en DMF (2,0 ml). Tras agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{30}H_{26}BrClF_3N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 717.1; hallado 717.1.

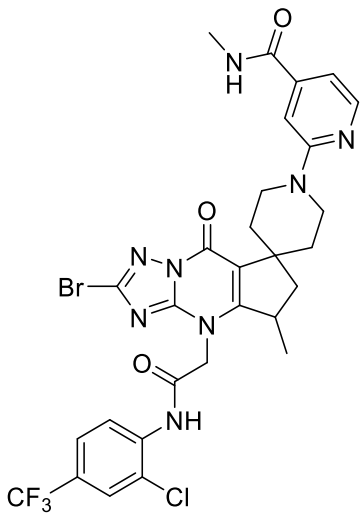
Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-1'-(1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

Una mezcla de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-1'-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-carbonil)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin]-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (10 mg, 0,014 mmol), ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico (4,2 mg, 0,028 mmol), K_2CO_3 (5,8 mg, 0,042 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (2,2 mg, 0,003 mmol) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{37}H_{34}ClF_3N_9O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 744.2; hallado 744.2.

Ejemplo 118. 2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilisonicotinamida (mezcla de isómeros)



Paso 1: 2-(2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilisonicotinamida



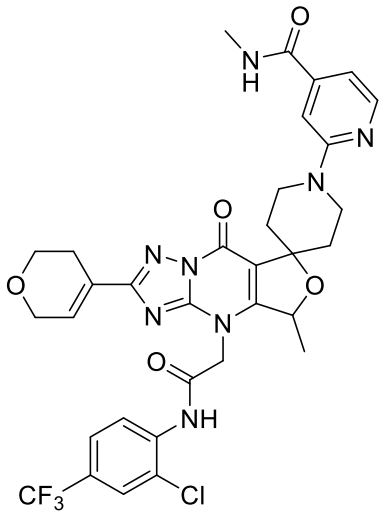
A una solución de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (según se preparó en el Ejemplo 29, paso 2: 208 mg, 0,36 mmol) en EtOH (4,0 ml) se añadió Et_3N (150 ul, 1,09 mmol) y 2-fluoro-*N*-

metilisonicotinamida (84 mg, 0,54 mmol). Después de agitar a 90ºC durante la noche, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{29}H_{28}BrClF_3N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 707.1; hallado 707.1.

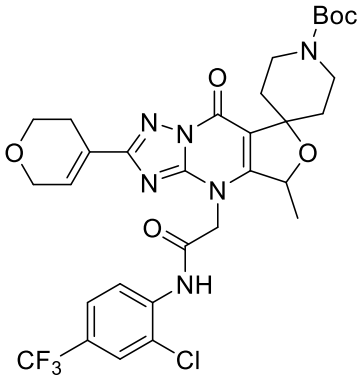
Paso 2: 2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-(metoximetil)fenil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilisonicotinamida

Una mezcla de 2-(2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilisonicotinamida (10 mg, 0,014 mmol) y 2-(4-(metoximetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7 mg, 0,028 mmol), K_2CO_3 (5,8 mg, 0,042 mmol) y Pd(dppf)Cl_2·DCM (2,2 mg, 0,003 mmol) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{37}H_{37}ClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 749.3; hallado 749.3.

Ejemplo 119. 2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*:pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metilisonicotinamida (mezcla de isómeros)



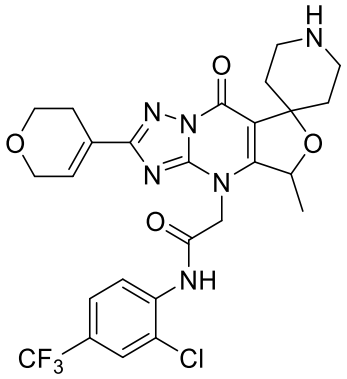
Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (según se preparó en el Ejemplo 75, paso 4: 67,6 mg, 0,10 mmol), potasio (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)trifluoroborato (38,0 mg, 0,20 mmol), Pd(dppf)Cl_2· DCM (16.4 mg, 0.015 mmol), y N_2CO_3 (33 mg, 0,30 mmol) en 9:1 de dioxano:agua (3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

$MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{31}H_{35}ClF_3N_6O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 679.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 579.2

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida



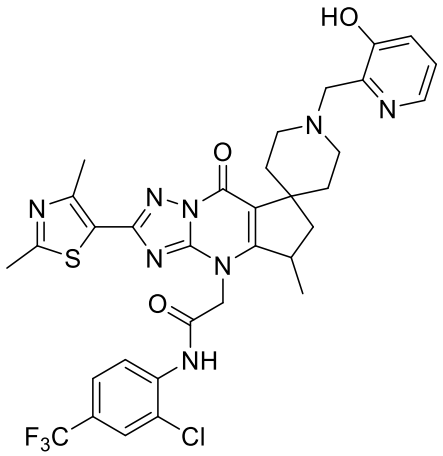
A una solución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,07 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (4N en dioxano, 1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido resultante (sal de HCl) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 579.2; hallado 579.1

Paso 3: 2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-N-metilisonicotinamida

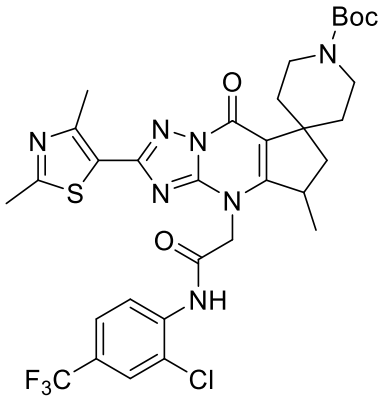
Una mezcla de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-

piperidin]-4-il)acetamida (16,0 mg, 0,03 mmol), 2-fluoro-*N*-metil-piridin-4-carboxamida (12,8 mg, 0,08 mmol) y DIPEA (20 ul, 0,11 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a 95 °C durante la noche. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 713,2; hallado 713,2.

Ejemplo 120. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

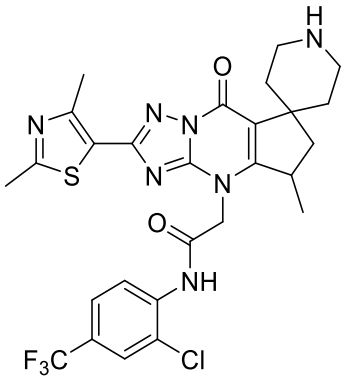


Paso 1: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



Una mezcla de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (según se preparó en el Ejemplo 29, paso 1: 750,0 mg, 1,11 mmol), de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (346 mg, 1,45 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (90,9 mg, 111 µmol) y carbonato sódico (236 mg, 2,23 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (7,4 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{32}H_{36}ClF_3N_7O_4S$ $(M+H)^+$ m/z =706.2; hallado 706.2

Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.



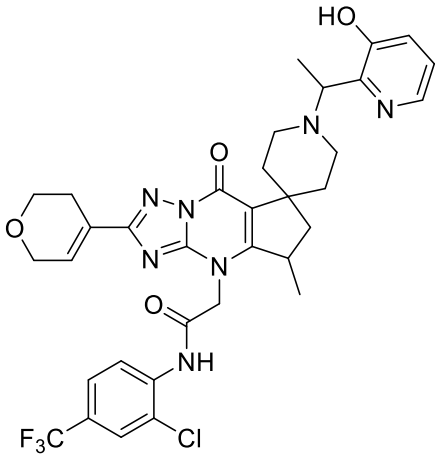
A una disolución de 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (565 mg, 0,87 mmol) en DCM (4,4 ml) se añadió HCl (4-6 N en 2-propanol, 1,74 ml, ~8,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo fue redisuelto en DCM, luego se vertió en un embudo separador que contenía 30 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Al embudo se le añadió DCM (20 ml) y MeOH (5 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM:MeOH 5:1 (12 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{27}H_{28}ClF_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$ m/z = 606.2; hallado 606.2.

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida.

El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 103 con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en sustitución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-

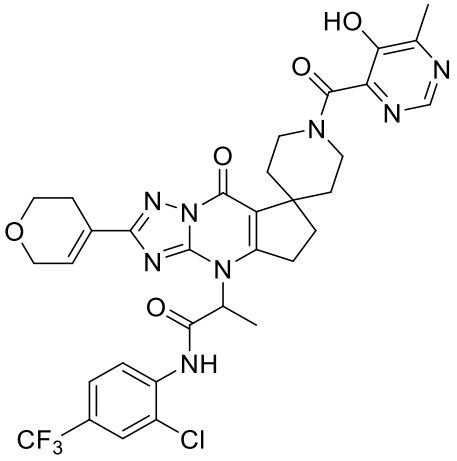
dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida en la etapa 1. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_3S$ $(M+H)^+$ m/z = 713,2; hallado 713,2.

Ejemplo 121. *N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-*2H*-pirano-4-il)-1'-(1-(3-hidroxipiridin-2-il)etil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

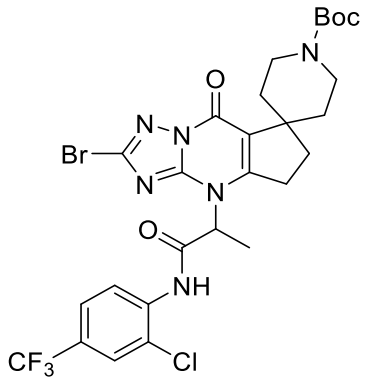


A una disolución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (segun se preparó en el Ejemplo 11, paso 9: 30 mg, 0,052 mmol) en *N*-metilpirrolidina (1,0 ml) se añadió 2-(1-cloroetil)-3-(metoximetoxi)piridina (17,5 mg, 0,087 mmol) y Cs_2CO_3 (28,2 mg, 0,087 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró y después se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 ml) y acetonitrilo (4 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla se diluyó con acetonitrilo (5 ml) y, a continuación, se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para obtener una sal TFA del producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{36}ClF_3N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 698.3; hallado 698.3.

Ejemplo 122. *N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)propanamida (mezcla de isómeros)



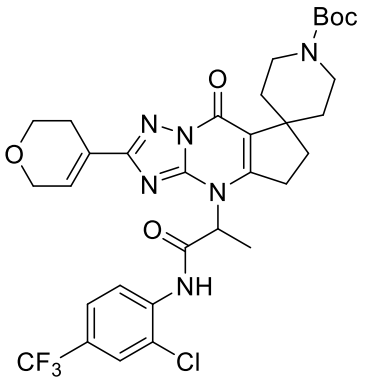
Paso 1: 2-bromo-4-(1-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



A una mezcla de 2-bromo-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (según se preparó en el Ejemplo 1, paso 4: 350 mg, 0,82 mmol) y 2-bromo-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)propanamida (409 mg, 1,24 mmol) en DMF (2.7 ml) se agregó DIPEA (359 µl, 2,06 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó

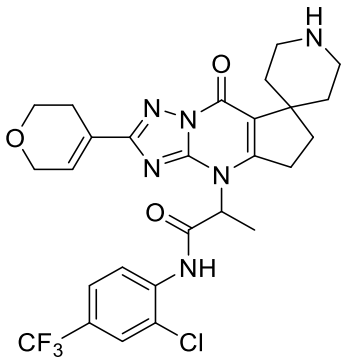
a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{27}H_{30}BrClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 673.1; hallado $(M+H-56)^+$ = 617.1.

Paso 2: 4-(1-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



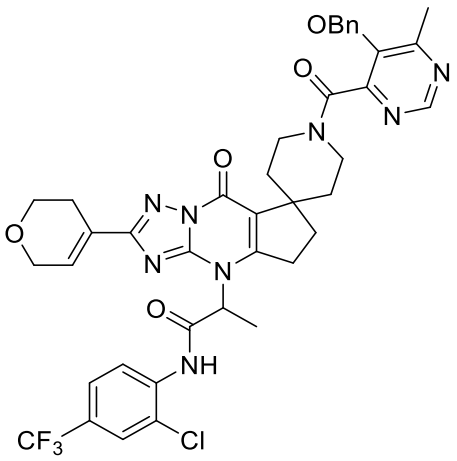
Una solución de 2-bromo-4-(1-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,07 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (20,3 mg, 0,10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$· DCM (6,1 mg, 7,42 µmol) y Na_2CO_3 (15,7 mg, 0,15 mmol) en 5:1 dioxano:agua (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{32}H_{37}ClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 677.3; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 621.2.

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta [d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)propanamida



A una solución de 4-(1-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (37 mg, 0,05 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se usó sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{27}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 577.2 hallado 577.1.

Etapa 4: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)propanamida.



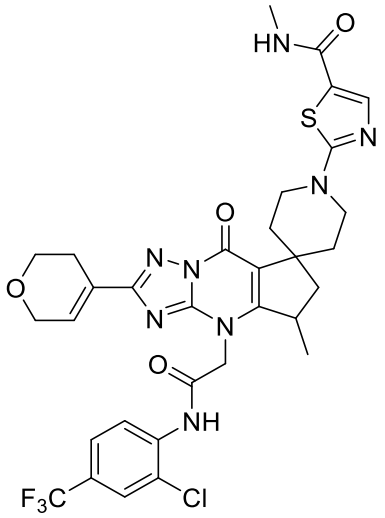
A una disolución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)propanamida (como se preparó en el Ejemplo 122, Etapa 3), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carboxílico (16,0 mg, 0,07 mmol), y DIPEA (24 µL, 0,14 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 48,8 µL, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{40}H_{39}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 803.3; hallado 803.2.

Paso 5: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)propanamida

Una solución 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)propanamida (como se preparó en el Ejemplo 122, paso 4) en TFA (0,2 M) se calentó a 50 °C durante 2 horas. Una vez

enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 713,2; hallado 713,3.

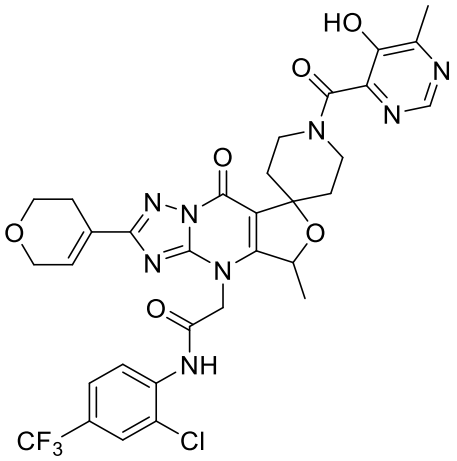
Ejemplo 123. 2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*-metiltiazol-5-carboxamida (mezcla de isómeros)



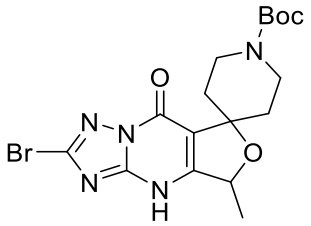
A una solución de (*rac*)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 11, Paso 9: 30 mg, 0,052 mmol) en THF (0,6 ml) se añadió GPhos Pd G6 TES (9,8 mg, 0,010 mmol), 2-bromotiazol-5-carboxilato de *terc*-butilo (27,5 mg, 0,10 mmol), seguido de trimetilsilanolato de sodio (17,5 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas sin interrupción del en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (1 ml) a la mezcla resultante. La solución se extrajo con DCM (1 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se

filtraron, se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. El compuesto obtenido se disolvió en TFA y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el TFA a presión reducida, el residuo se mezcló con DIPEA (7,7 mg, 0,060 mmol), metilamina (2 M en THF, 30 µl, 0,060 mmol) y DMF (1 ml), seguido de la adición de HATU (15 mg, 0,040 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se diluyó con MeOH y, a continuación, se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para obtener una sal TFA del producto deseado. LCMS calculado para $C_{32}H_{33}ClF_3N_8O_4S$ $(M+H)^+$ m/z = 717.2; hallado 717.2.

Ejemplo 124. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida (isómero simple)



Paso 1: 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato (pico 1) y 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (Pico 2)

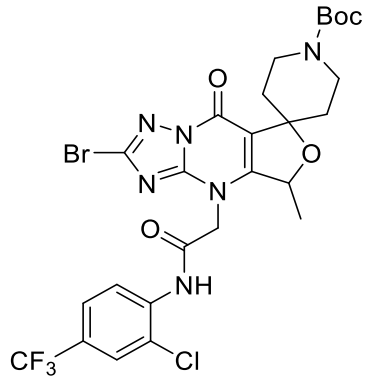


Los dos enantiómeros de 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo 75, paso 3) se separaron utilizyo prep-quiral-SFC. Se recogieron las fracciones eluidas para proporcionar los productos deseados.

Pico 1: LCMS calculado para $C_{17}H_{23}BrN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 440.1; hallado 440.0. Analítica SFC R_t = 3.61 min.

Pico 2: LCMS calculado para $C_{17}H_{23}BrN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 440.1; hallado 440.0. Analítica SFC R_t = 3.99 min.

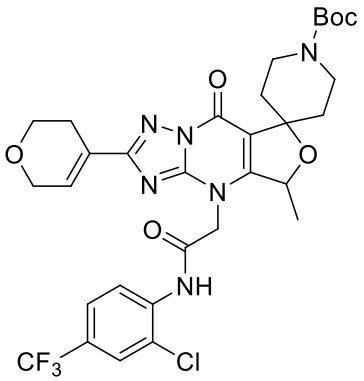
Paso 2: 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 124, paso 1, pico 2, 880 mg, 2,0 mmol) y *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-iodoacetamida (Intermedio 1: 800 mg, 2,2 mmol) en DMF (40 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (420 µL, 2,4 mmol) gota a gota. La mezcla posterior se agitó a temperatura

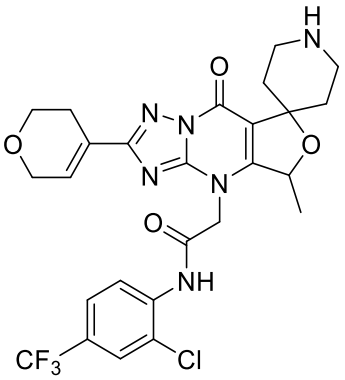
ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 60%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{26}H_{28}BrClF_3N_6O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 675.1; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 575.1.

Paso 3: 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



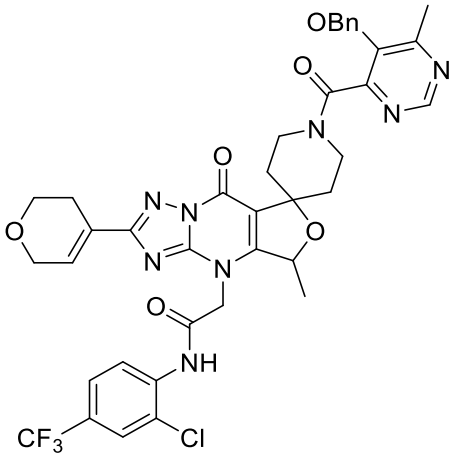
El compuesto de título se preparó utilizyo un procedimiento similar como se describe en el Ejemplo 119, Paso 1, reemplazyo 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5- *a*-pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (racémico) con 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (preparado en el Ejemplo 124, paso 2). LCMS calculado para $C_{31}H_{35}ClF_3N_6O_6$ $(M+H)^+$m/z = 679.2; hallado $(M+H-100)^+$ m/z = 579.2

Paso 4: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida



El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 119, paso 2, sustituyendo el 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (racémico) con 4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (como se preparó en el Ejemplo 124, paso 3). LCMS calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 579.2; hallado 579.1

Paso 5: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



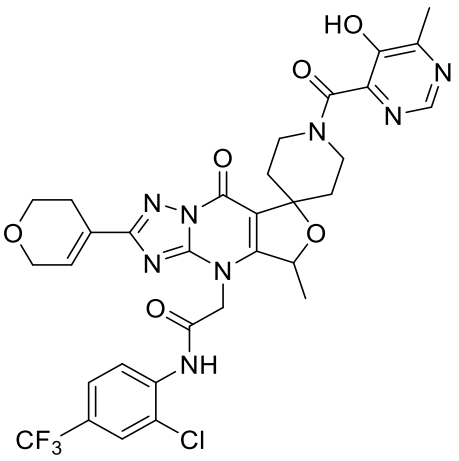
El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 27, paso 9, sustituyendo el *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-

dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)clorhidrato de acetamida con *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 124, Paso 4).LCMS calculado para $C_{39}H_{37}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 805.2; hallado 805.2.

Paso 6: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

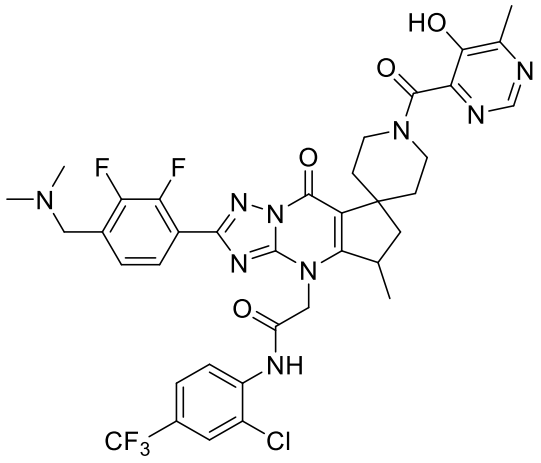
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (40 mg, 0,05 mmol) en TFA (1,0 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{32}H_{31}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 715.2; hallado 715.2.

Ejemplo 125. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida (isómero simple)

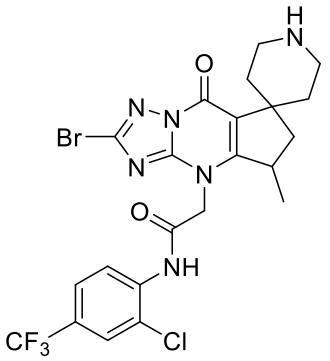


El compuesto del título se preparó usyo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 124, con 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 124, paso 1, pico 1) en sustitución del 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 124, etapa 1, pico 2) en la etapa 2. LCMS calculado para $C_{32}H_{31}ClF_3N_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 715.2; hallado 715.2.

Ejemplo 159. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (isómero único)

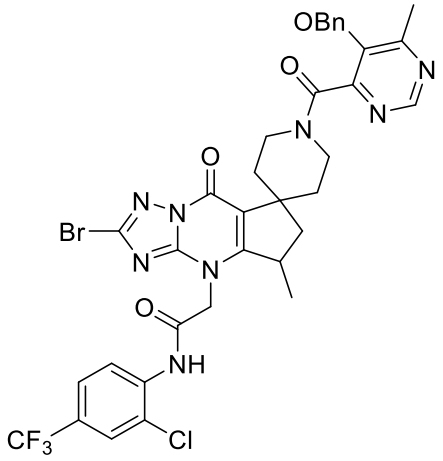


Paso 1: 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



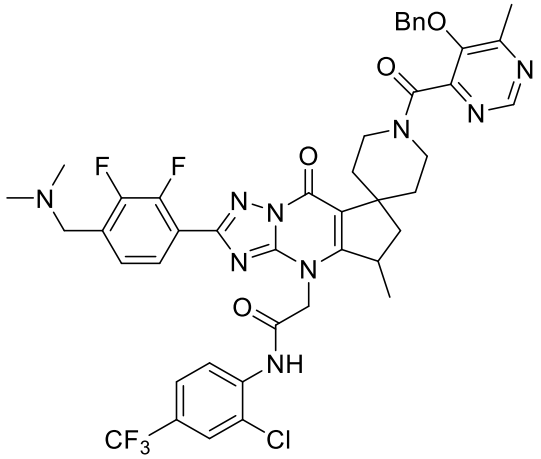
A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo 27, paso 6, 4,0 g, 5,94 mmol) en DCM (4,4 ml) se añadió lentamente HCl (4-6 N en 2-propanol, 11,9 ml, ~ 59,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{22}H_{22}BrClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$ m/z = 573,1; hallado 573,0.

Paso 2: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



A una mezcla de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (3,5 g, 6,1 mmol), ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (1,79 g, 7,32 mmol) y DIPEA (2,66 ml, 15,3 mmol) en THF (24 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 5,6 ml, 9,15 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 4%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{35}H_{32}BrClF_3N_8O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 799.1; hallado 799.1.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil-2,3-difluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (25,0 mg, 31,3 µmol), ácido (4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)borónico (Intermedio 54, 10,1 mg, 46,9 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (2,55 mg, 3,12 µmol) y Na_2CO_3 (6,62 mg, 62,5 µmol) en 5:1 dioxano:agua (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y luego se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado en forma de un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{44}H_{42}ClF_5N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 890.3; hallado 890.3.

Paso 4: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

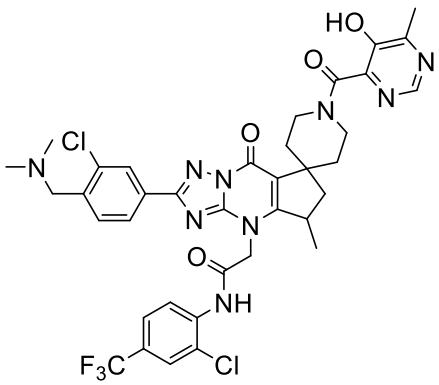
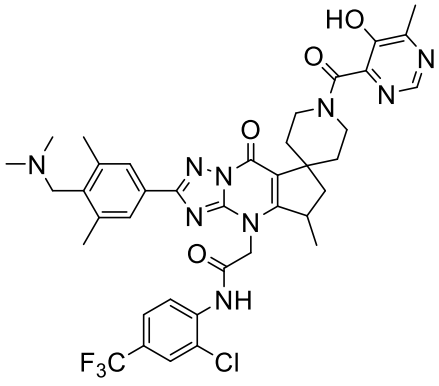
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en TFA (1,5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{37}H_{36}ClF_5N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 800.2; hallado 800.2.

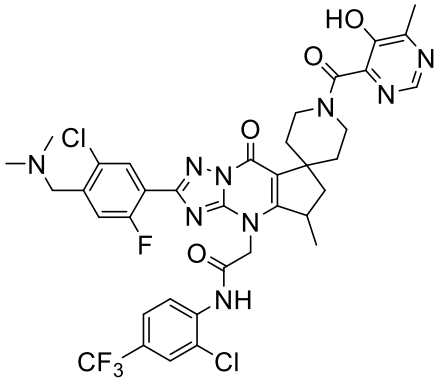
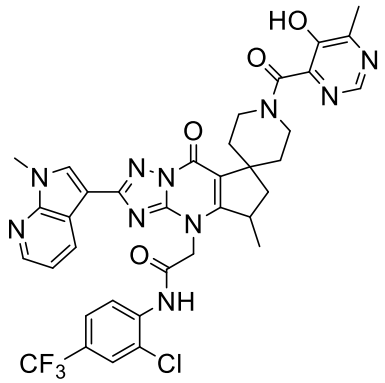
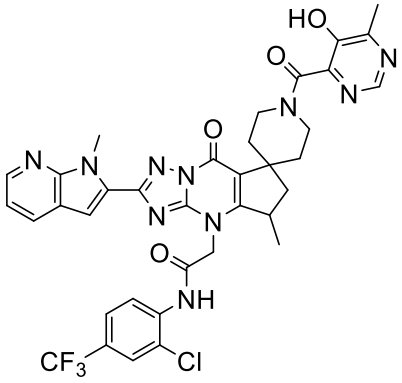
Ejemplos 160-201 y 275-280.

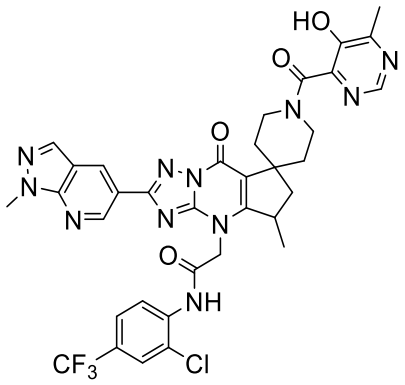
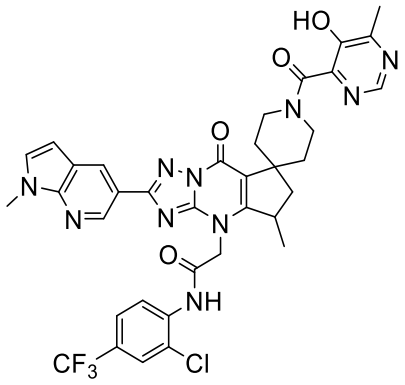
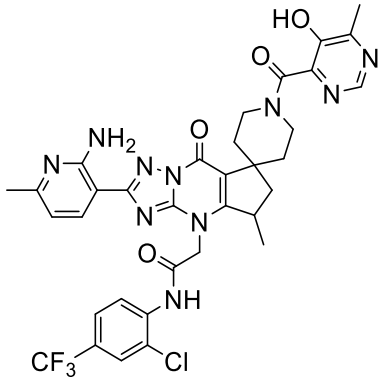
Los Ejemplos **160-192** y **275-278** de la **Tabla 11** se prepararon como isómero único según procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo **159**, usyo las condiciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd apropiadas junto con el correspondiente compañero de acoplamiento en lugar de 1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*,*N*-dimetilmetanamina en la paso 3.

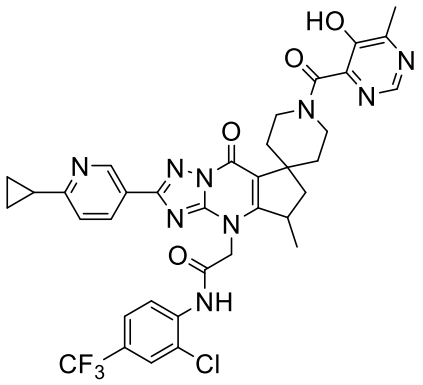
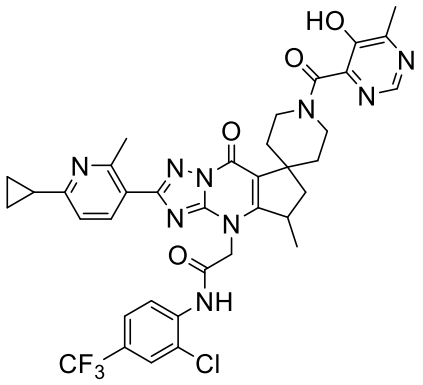
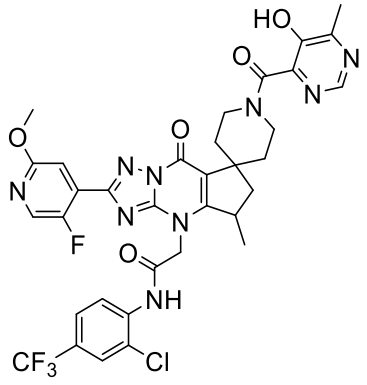
Los Ejemplos **193-201** y **279-280** de la **Tabla 11** se prepararon como isómero único según procedimientos similares a los descritos en el **Ejemplo 159**, usyo el correspondiente compañero de acoplamiento en lugar de 1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*, *N*-dimetilmetanamina y el intermedio 64 en lugar de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en la etapa 3.

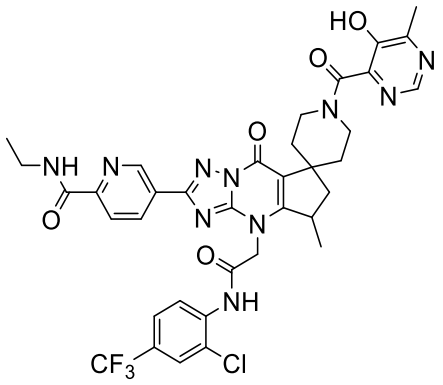
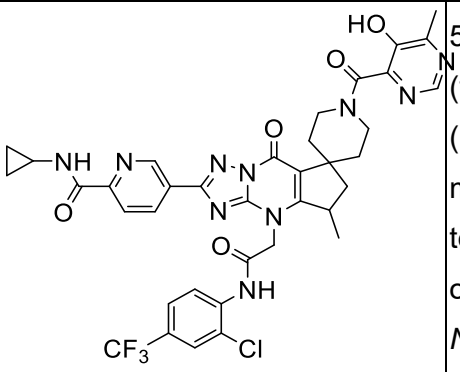
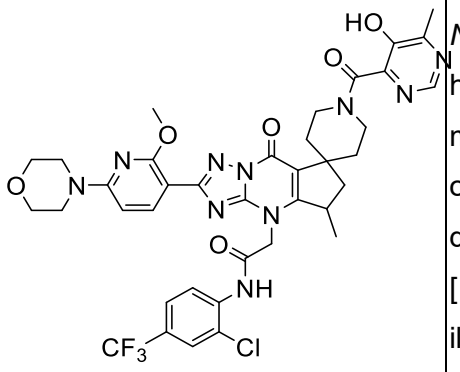
Tabla 11.

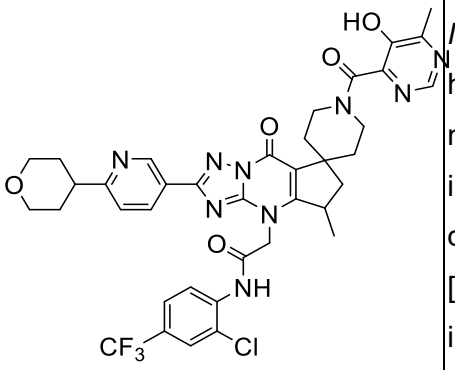
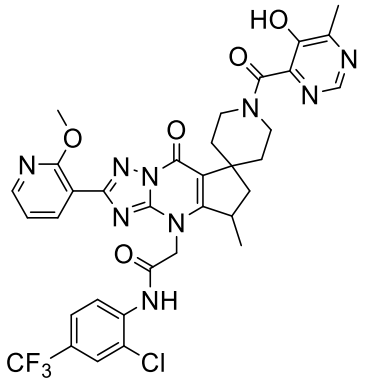
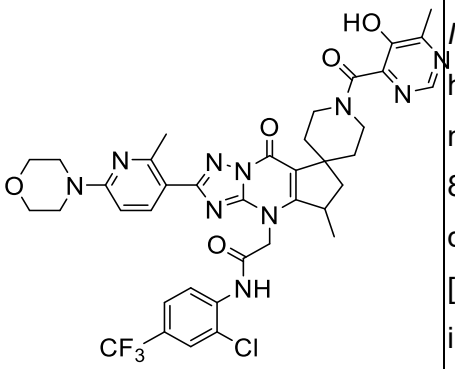
Ejemplo	**Químico Estructura**	**Químico Nombre**	**LCMS (M+H)$^+$ m/z**
160		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	798,2
161		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetilfenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	792,3

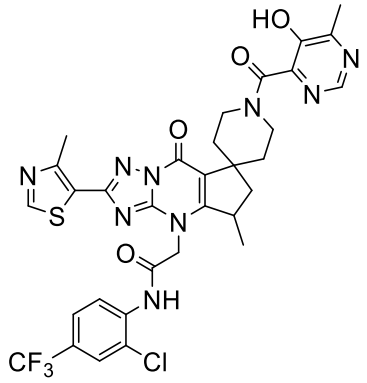
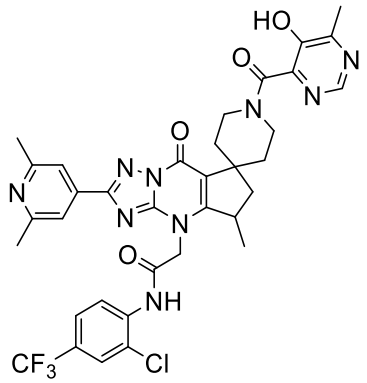
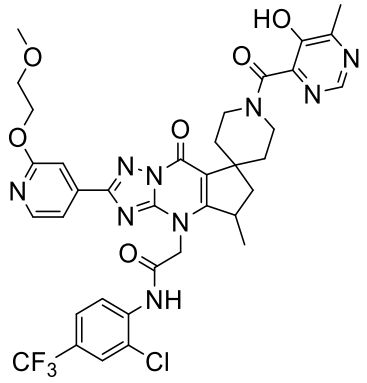
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
162		2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	816,2
163		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	761,2
164		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	761,2

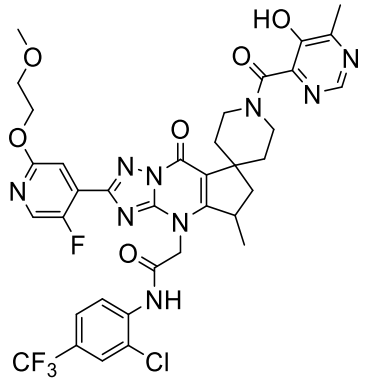
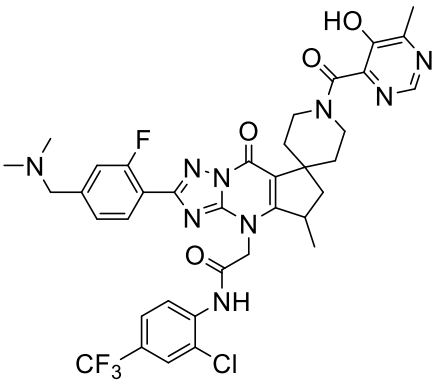
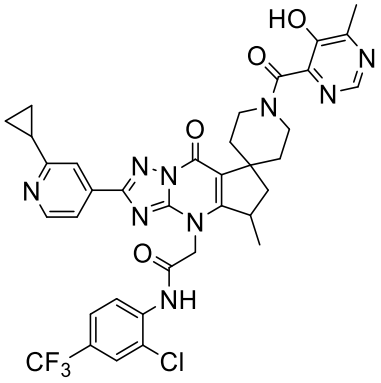
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
165		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	762,2
166		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	761,2
167		2-(2-(2-amino-6-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	737,3

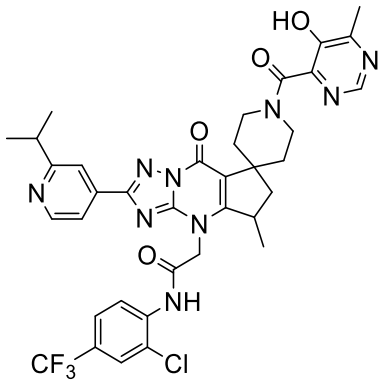
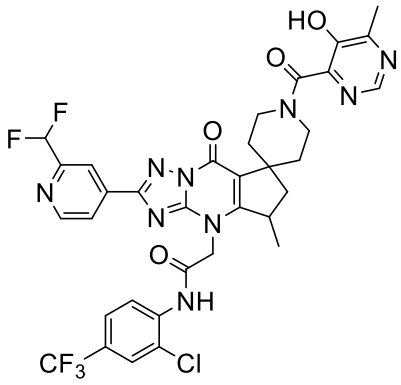
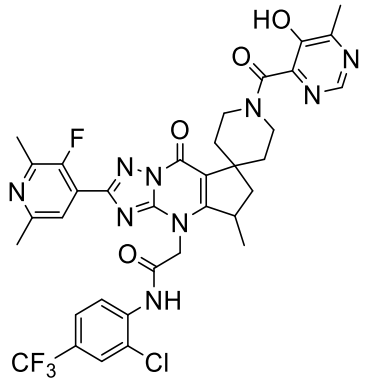
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
168		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	748,2
169		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	762,2
170		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	756,2

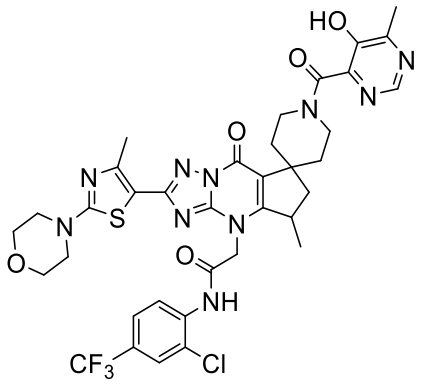
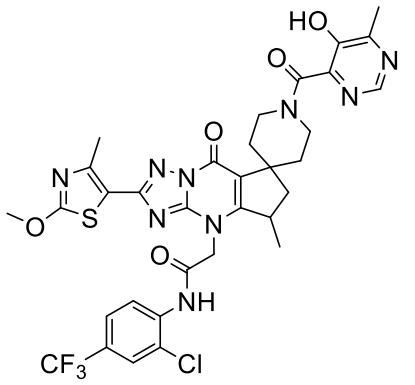
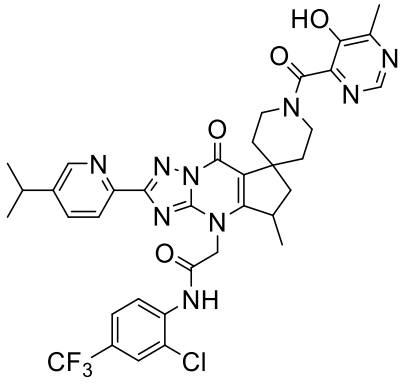
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
171		5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-etilpicolinamida	779,2
172		5-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-ciclopropilpicolinamida	791,2
173		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	823,2

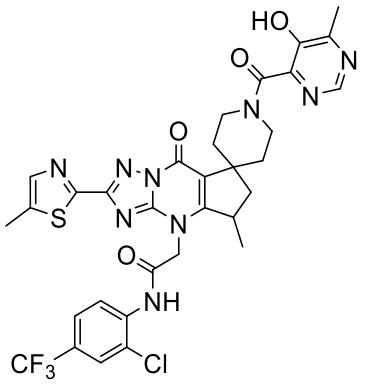
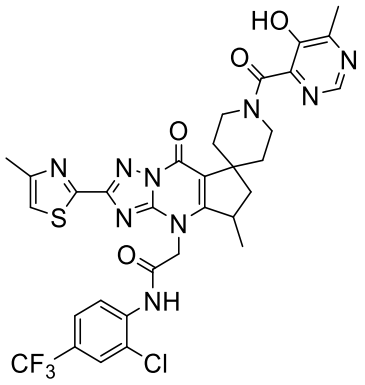
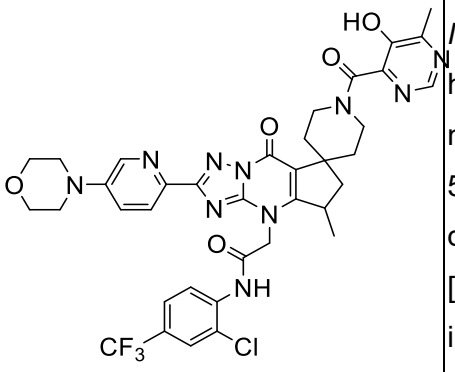
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
174		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-3-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	792,2
175		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	738,2
176		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	807,2

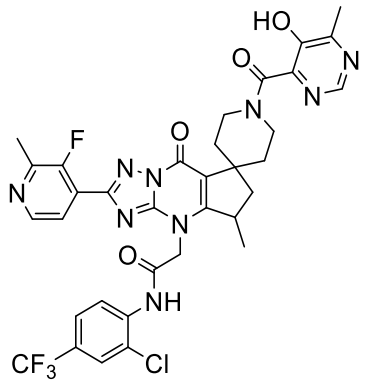
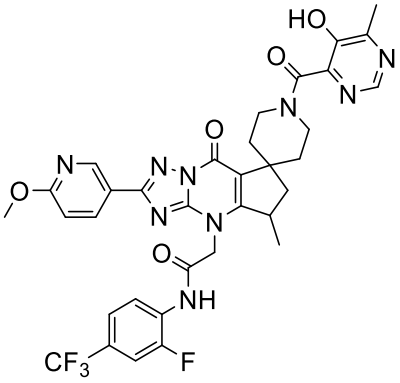
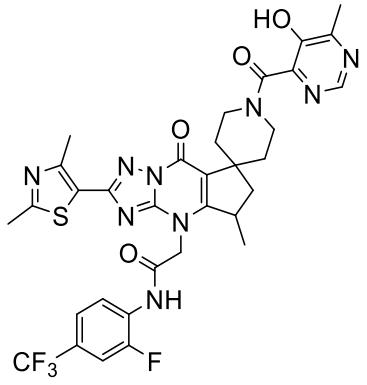
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
177		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	728,3
178		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	736,3
179		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	782,2

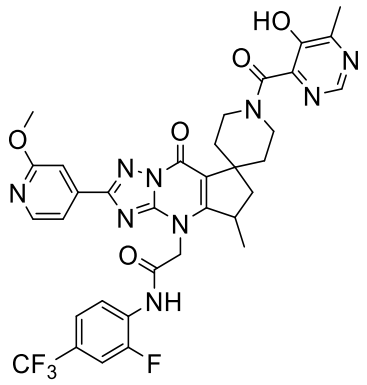
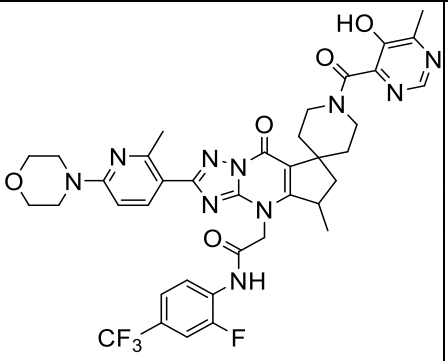
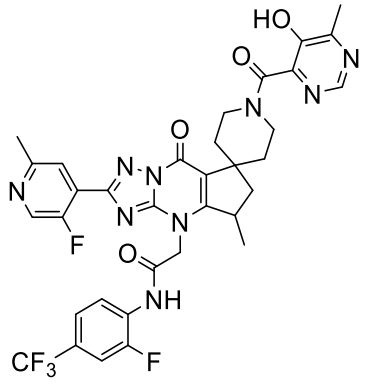
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
180		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	800,2
181		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	782,3
182		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-(ciclopropilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	748,2

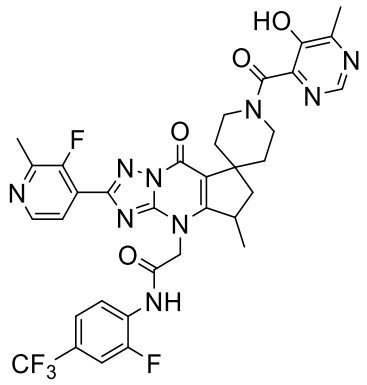
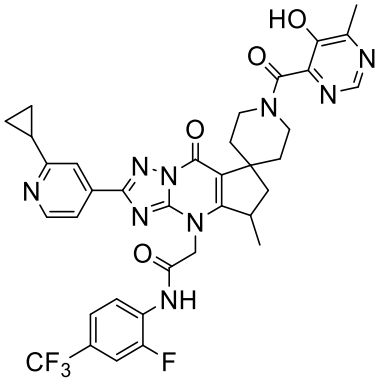
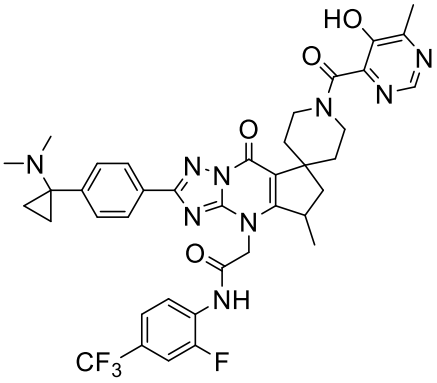
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
183		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-isopropilpiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	750,2
184		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	758,2
185		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	754,2

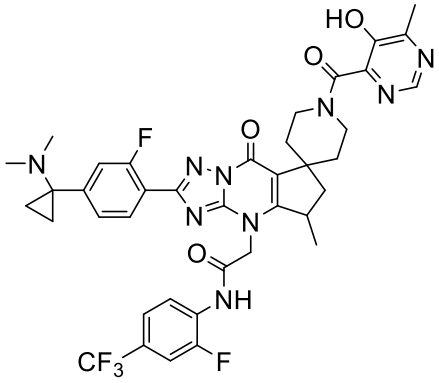
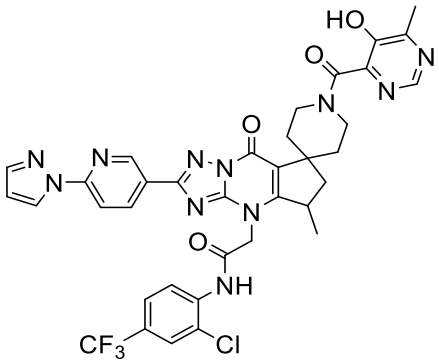
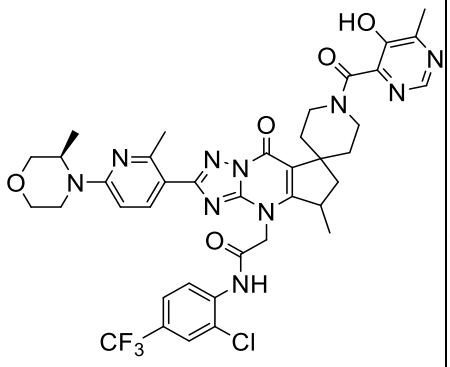
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
186		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metil-2-morfolinotiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	813,2
187		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxi-4-metiltiazol-5-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	758,1
188		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(5-isopropilpiridin-2-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	750,2

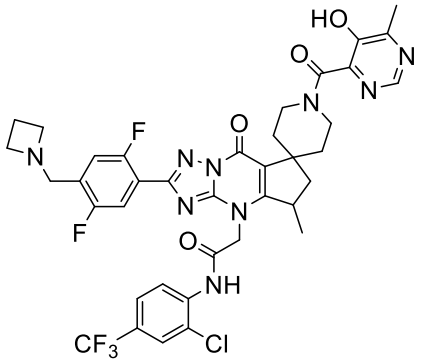
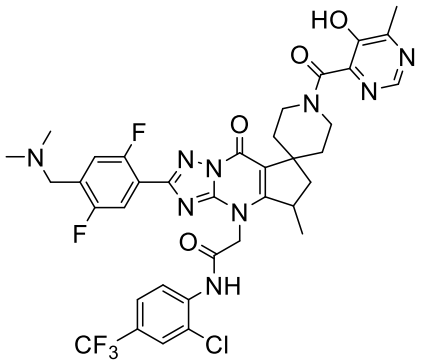
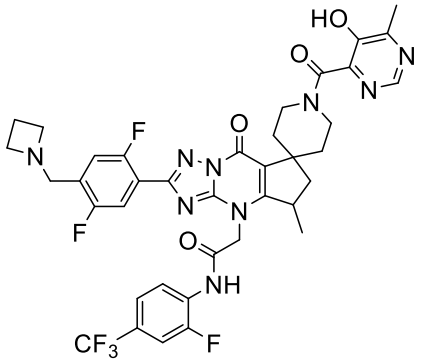
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
189		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(5-metiltiazol-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	728,1
190		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	728,1
191		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(5-morfolinopiridin-2-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	793,2

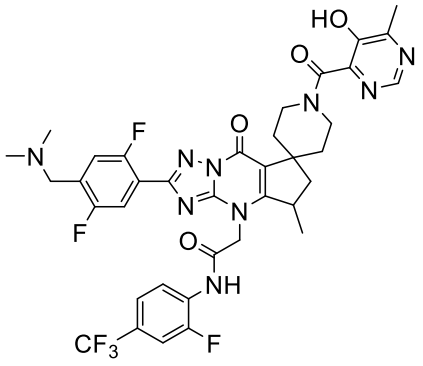
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
192		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	740,2
193		*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	722,3
194		2-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	726,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
195		*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	722,3
196		*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	791,3
197		2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	724,3

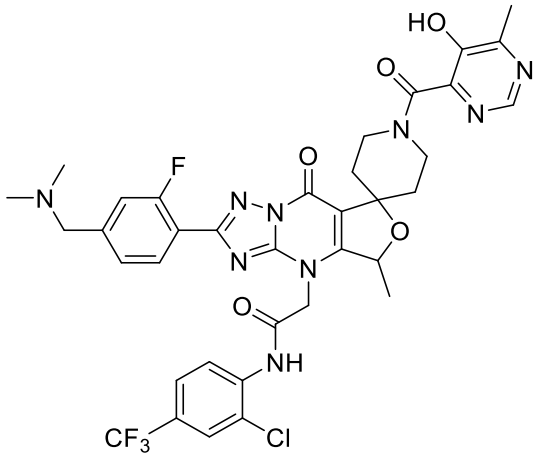
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
198		2-(2-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	724,2
199		2-(2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	732,3
200		2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	774,3

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
201		2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	792,3
275		2-(2-(6-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	774,2
276		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-((*R*)-3-metilmorfolino)piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	821,2

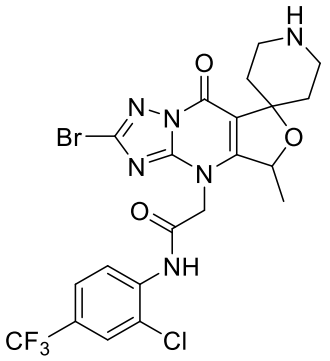
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
277		2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	812,3
278		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	800,2
279		2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	796,3

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
280		2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	784,3

Ejemplo 202. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida (isómero único)

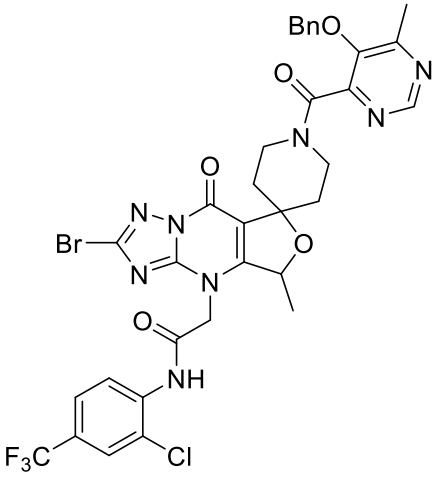


Paso 1: 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-bromo-4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (como se preparó en el Ejemplo 124, paso 2) (800 mg, 0,89 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (4N, dioxano, 1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido resultante (sal de HCl) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{21}H_{20}BrClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 575.0; hallado 575.1

Paso 2: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-

(trifluorometil)fenil)acetamida (400 mg, 0,69 mmol) y ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carboxílico (0,20 g, 0,83 mmol) en THF (4,0 ml) se agregó anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 1,3 ml, 2,08 mmol) y Et_3N (0,75 ml, 5,56 mmol) secuencialmente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{34}H_{30}BrClF_3N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 801,1; hallado $(M+H)^+$ m/z = 801,2.

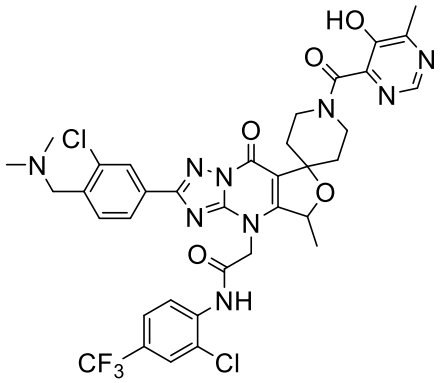
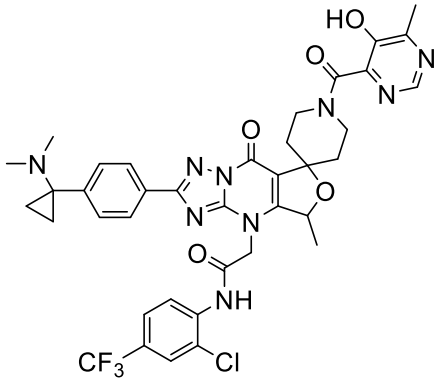
Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

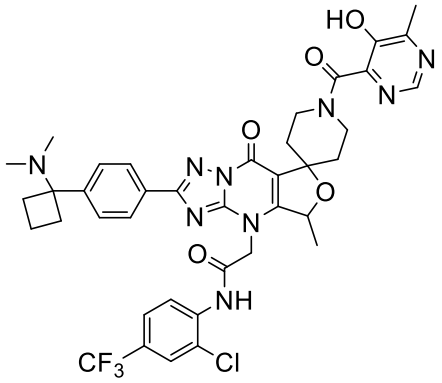
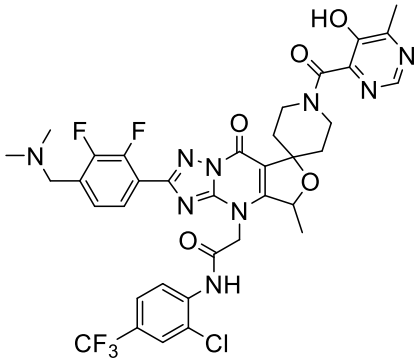
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (18 mg, 0,02 mmol), 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*,*N*-dimetilmetanamina (12 mg, 0,04 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (4,0 mg, 4,9 µmol), y Na_2CO_3 (7,9 mg, 0,07 mmol) en 4:1 de dioxano:agua (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fracción orgánica se concentró y el residuo se agitó con TFA (0,5 ml) a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{36}H_{35}ClF_4N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 784.2; hallado 784.2.

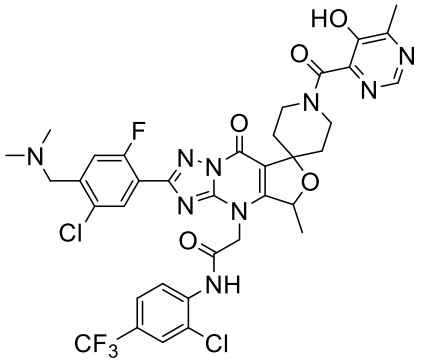
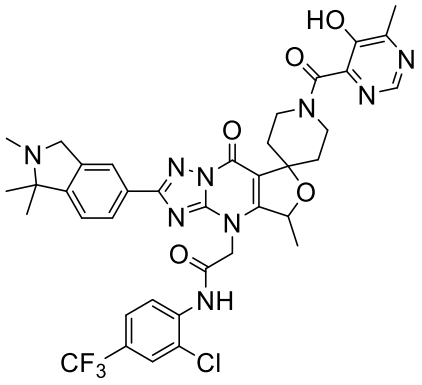
Ejemplos 203-205, 281-282 y 295.

Los Ejemplos **203-205, 281-282 y 295** de la **Tabla 12** se prepararon como isómero único según procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo **202**, utilizyo el correspondiente ácido borónico (éster) en lugar de 1-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*,*N*-dimetilmetanamina en el paso 3.

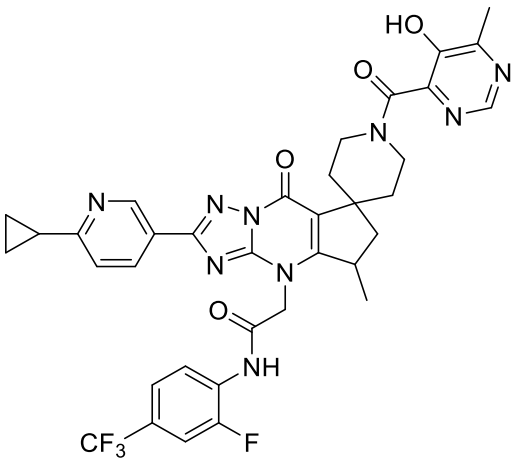
Tabla 12.

Ejemplo	**Químico Estructura**	**Químico Nombre**	**LCMS (M+H)$^+$ m/z**
203		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	800,1
204		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	792,2

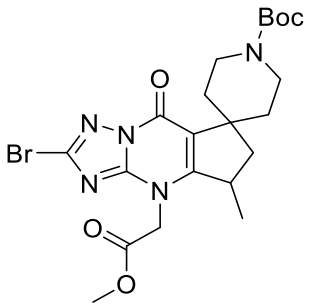
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
205		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclobutil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	806,2
281		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	802,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
282		2-(2-(5-cloro-4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	818,2
295		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(1,1,2-trimetilisoindolin-5-il)-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	792,2

Ejemplo 206- 2-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin]-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único)



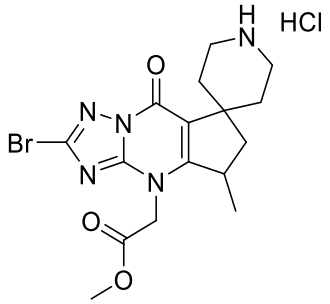
Paso 1: 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo.



A una disolución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (según se preparó en el Ejemplo 27, paso 5, pico 2, 5,00 g, 11,4 mmol) en DMF (50,0 ml) se añadió 2-yodoacetato de metilo (2,85 ml, 22,8 mmol) y DIPEA (4,21 ml, 22,8 mmol). La mezcla se agitó a 35 ºC durante 15 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) gota a gota. El precipitado resultante se recogió por filtración y luego se lavó con agua y heptano. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{21}H_{29}BrN_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 510.1; hallado 510.0.

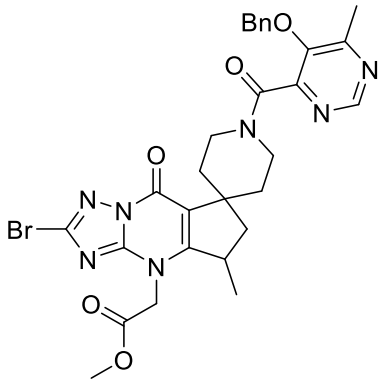
Paso 2: clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetato de metilo



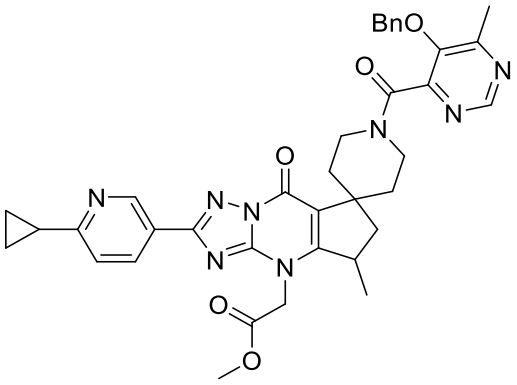
A una solución de 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (4,80 g, 9,40 mmol) en DCM (90 ml) se añadió HCl (4-6 N en 2-propanol, 18,8 ml, ~94 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de diluir con éter dietílico (30 ml). La mezcla se agitó durante otros 10 minutos. El precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con pequeñas cantidades de éter dietílico y después se secó al vacío. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{16}H_{21}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z = 410.1; hallado 411.0.

Paso 3: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetato de metilo



A una solución de clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetato de metilo (3,50 g, 7,83 mmol), ácido 5-benciloxi-6-metil-pirimidin-4-carboxílico (2,30 g, 9,40 mmol) y DIPEA (4,11 ml, 23,50 mmol) en THF (35 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 7,19 ml, 11,75 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (10 ml) y se añadió agua (20 ml) gota a gota. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua y luego con heptano, luego se secó al vacío para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{29}H_{31}BrN_7O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 636.2; hallado 636.2.

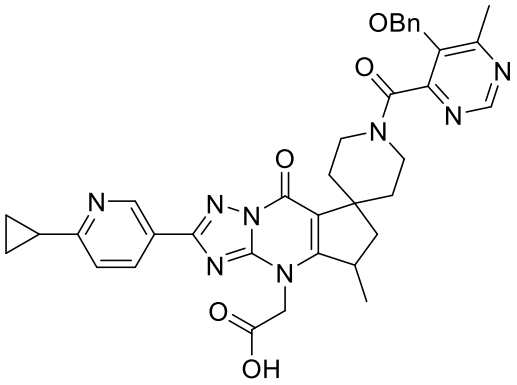
Paso 4: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il) de metilo.



Una disolución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetato de metilo (100 mg, 0,16 mmol), 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (50,1 mg, 0,20 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (12,8 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (33,3 mg, 0,31 mmol) en 4:1 de dioxano:agua (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 90 minutos en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó

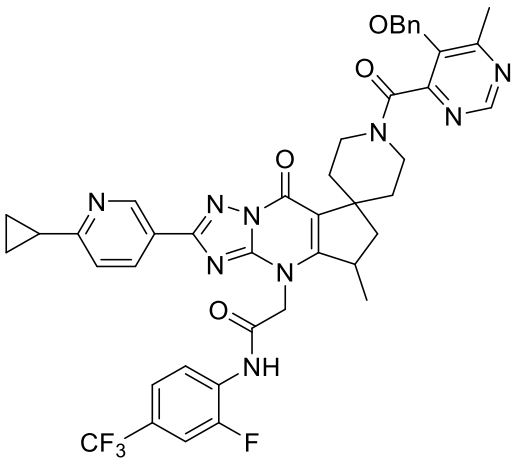
con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 10%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{37}H_{39}N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 675.3; hallado $(M+H)^+$ m/z = 675.3.

Paso 5: Ácido 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acético.



A una disolución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetato de metilo (100 mg, 0,15 mmol) en 1:1:1 de THF:MeOH:agua (1,5 ml) se añadió monohidrato hidróxido de litio (18,7 mg, 0,44 mmol) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego la mezcla se acidificó con HCl 1 N (440 µl, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se liofilizó. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{36}H_{37}N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 661.3; hallado $(M+H)^+$ m/z = 661.3.

Paso 6: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometilo)fenil)acetamida



A una disolución de ácido 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acético (30 mg, 0,05 mmol), 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (16,3 mg, 0,09 mmol) y DIPEA (40 µL, 0,23 mmol) en 1:1 DMF:acetonitrilo (1 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 54 µL, 0,09 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{43}H_{40}F_4N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 822.3; hallado 822.2.

Paso 7: 2-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

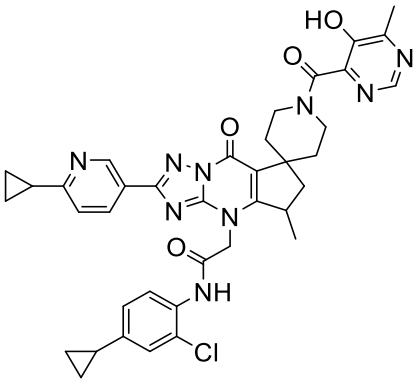
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en TFA (1,5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo, después se purificó por HPLC preparatoria

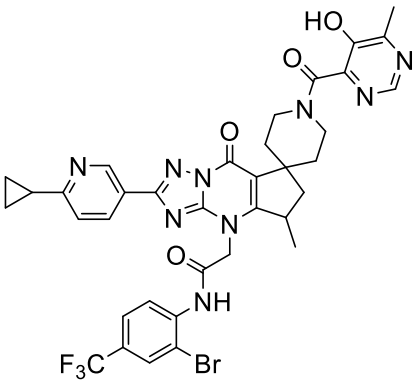
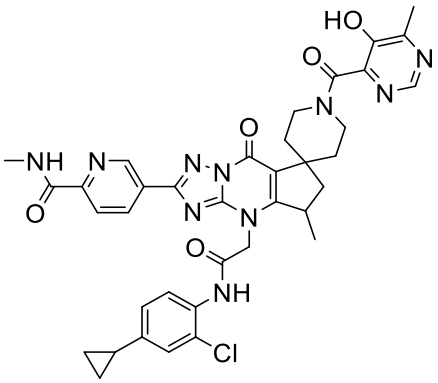
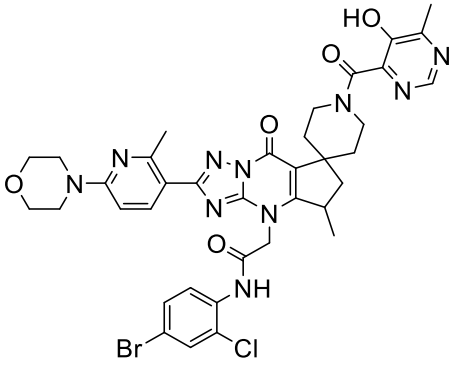
(columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{36}H_{34}F_4N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 732.3; hallado 732.3.

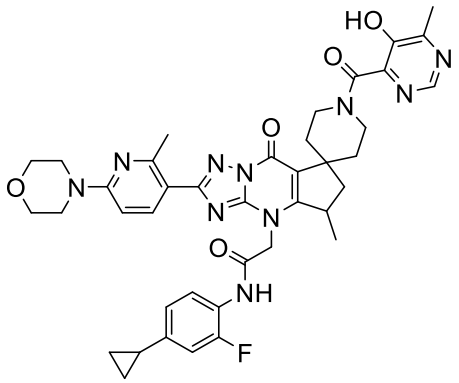
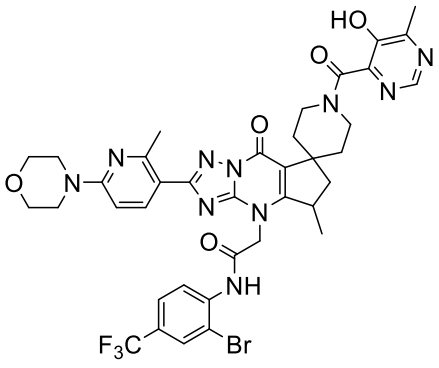
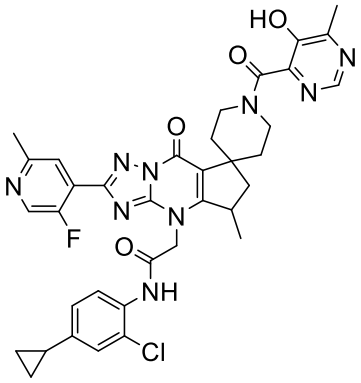
Ejemplos 207-230 y 283-288.

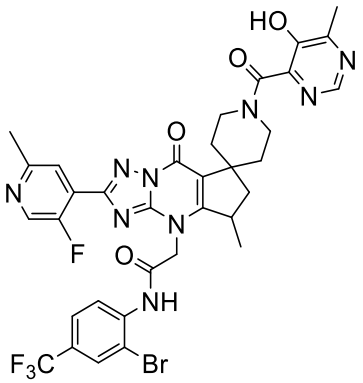
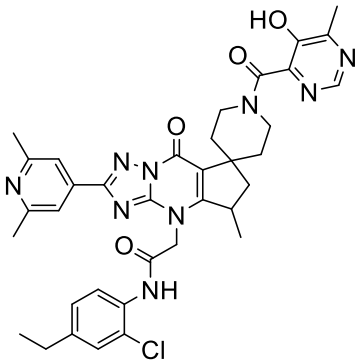
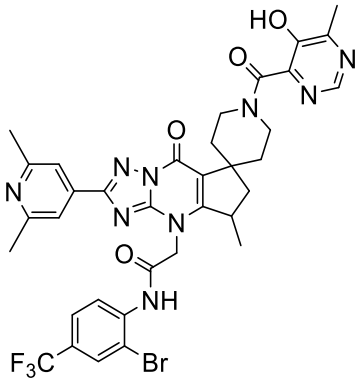
Los Ejemplos **207-230** y **283-288** de la **Tabla 13** se prepararon como isómero único según procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo **206**, utilizyo el correspondiente ácido borónico (éster) en lugar de 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el paso 4 y la correspondiente anilina en lugar de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina en el paso 6.

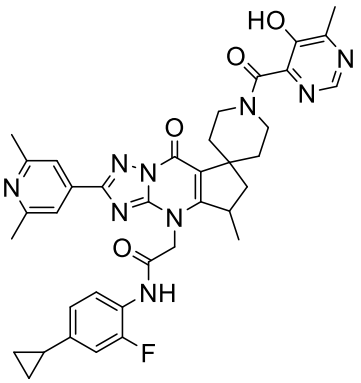
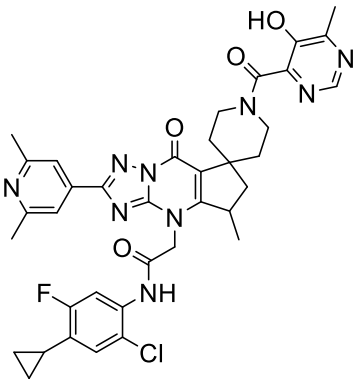
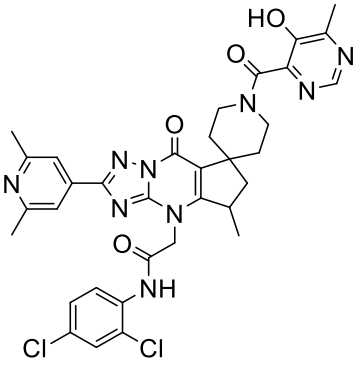
Tabla 13.

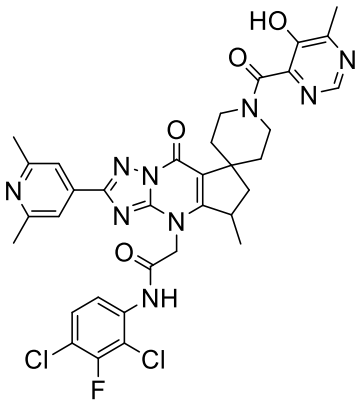
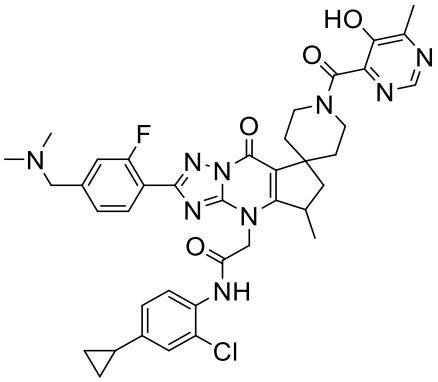
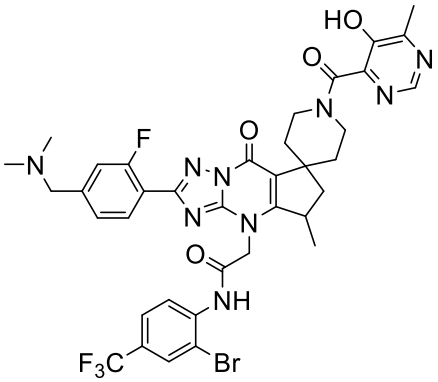
Ejemplo	**Químico Estructura**	**Químico Nombre**	**LCMS $(M+H)^+$ m/z**
207		*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(6-(ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	720,3

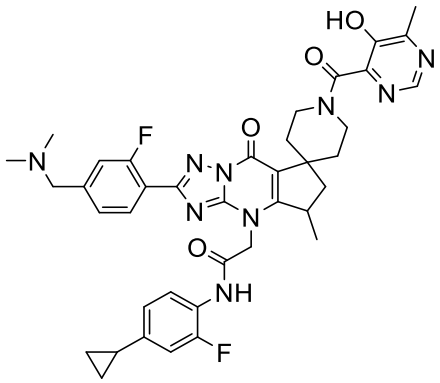
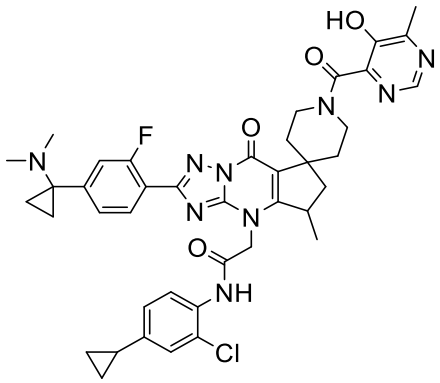
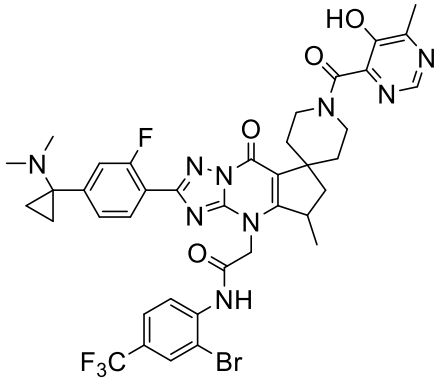
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
208		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(ciclopropilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	792,2
209		5-(4-(2-((2-cloro-4-(ciclopropilfenil)amino)-2-oxoetil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-2-il)-*N*-metilpicolinamida	737,2
210		*N*-(4-bromo-2-(clorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	819,2

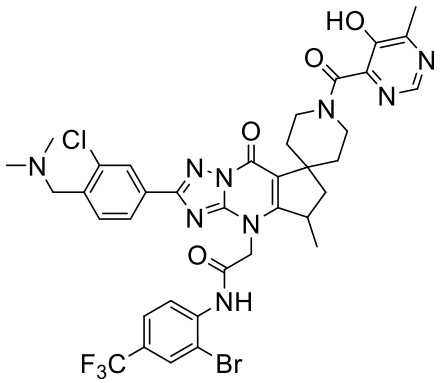
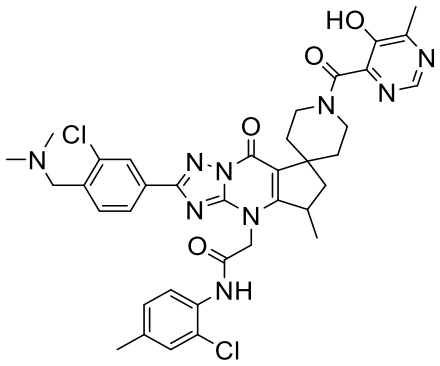
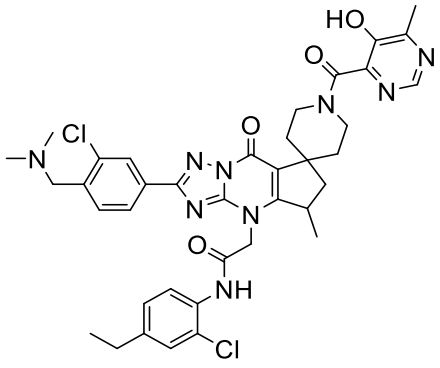
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
211		*N*-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	763,3
212		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	853,1
213		*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	712,3

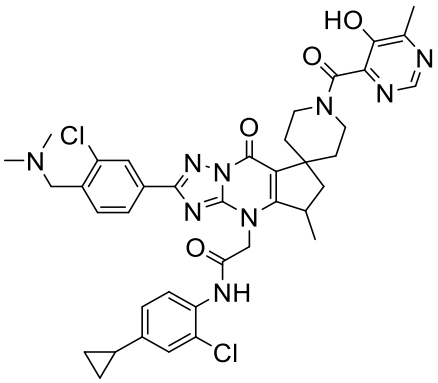
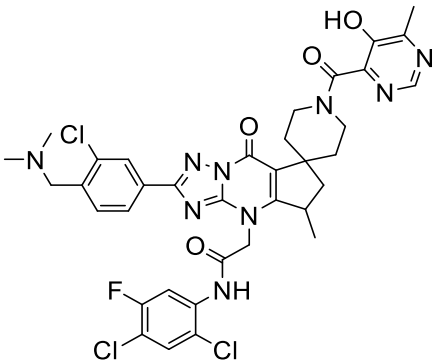
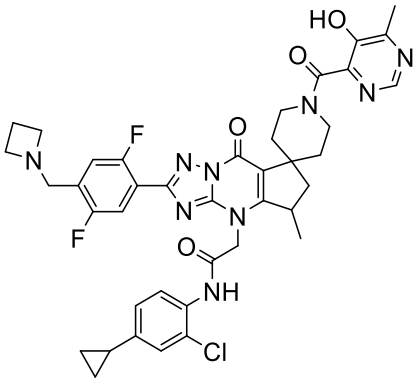
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
214		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	786,1
215		*N*-(2-cloro-4-etilfenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	696,3
216		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	782,1

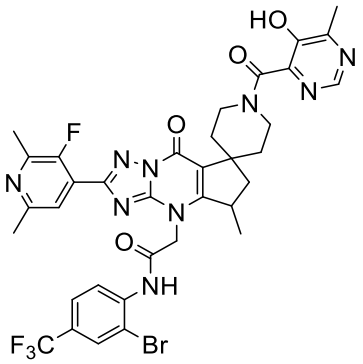
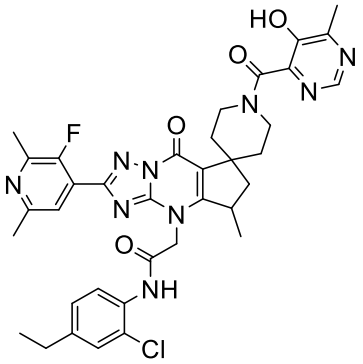
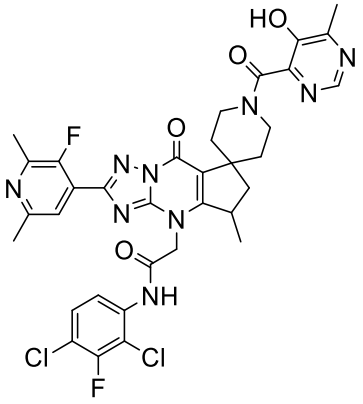
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
217		*N*-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	692,3
218		*N*-(2-cloro-4-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	726,3
219		*N*-(2,4-diclorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	702,2

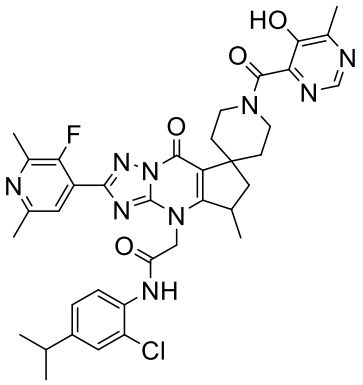
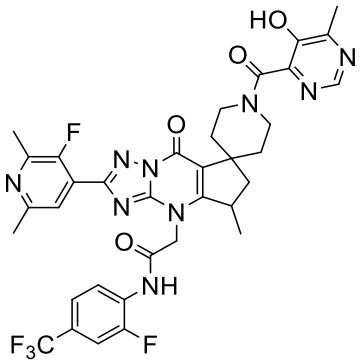
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
220		*N*-(2,4-diclorofenil-3-fluorofenil)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	720,2
221		*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	754,4
222		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	826,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
223		*N*-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	738,6
224		*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	780,4
225		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	852,2

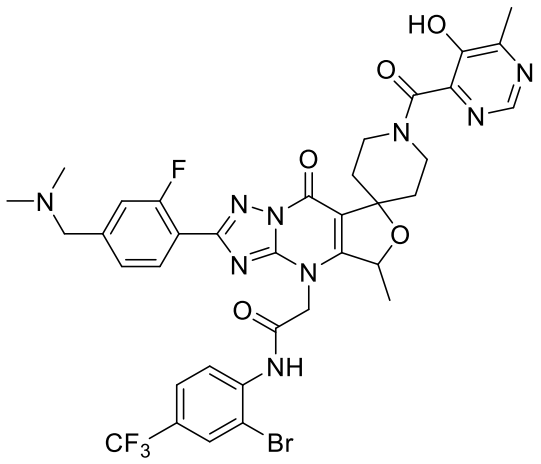
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
226		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)-fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	842,1
227		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-metilfenil)acetamida	744,2
228		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-etilfenil)acetamida	758,3

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
229		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida	770,2
230		2-(2-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)acetamida	782,2
283		2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2,5-difluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)acetamida	784,4

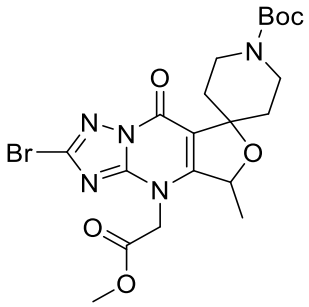
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
284		*N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	798,1
285		N-(2-cloro-4-etilfenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida	714,2
286		*N*-(2,4-dicloro-3-fluorophenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	738,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
287		*N*-(2-cloro-4-isopropilfenil)-2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	728,3
288		2-(2-(3-fluoro-2,6-dimetilpiridin-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	738,2

Ejemplo 231. *N*-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida (mezcla de isómeros)

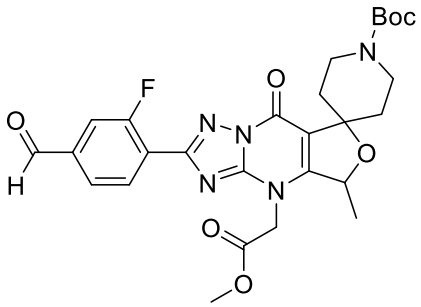


Paso 1: 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



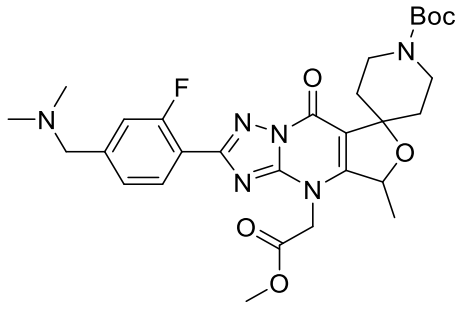
A una solución de 2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (según se preparó en el Ejemplo 75, paso 3, 0,88 g, 2,0 mmol), y 2-yodoacetato de metilo (0,50 ml, 4,0 mmol) en DMF (4,0 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (0,74 ml, 4,0 mmol) gota a gota. La mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 60%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{20}H_{27}BrN_5O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 512.1; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 456.0.

Paso 2: 2-(2-fluoro-4-formilfenil)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



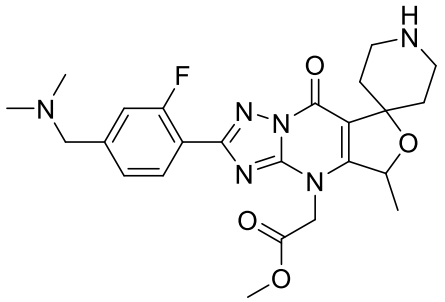
Una solución de 2-bromo-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina]-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,59 mmol), ácido (2-fluoro-4-formil-fenil)borónico (0,15 g, 0,88 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (95,6 mg, 0,12 mmol) y Na_2CO_3 (186 mg, 1,76 mmol) en 9:1 de dioxano:agua (6,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{27}H_{31}FN_5O_7$ $(M+H)^+$ m/z = 556.2; hallado $(M+H-56)^+$ m/z = 500.2.

Paso 3: 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



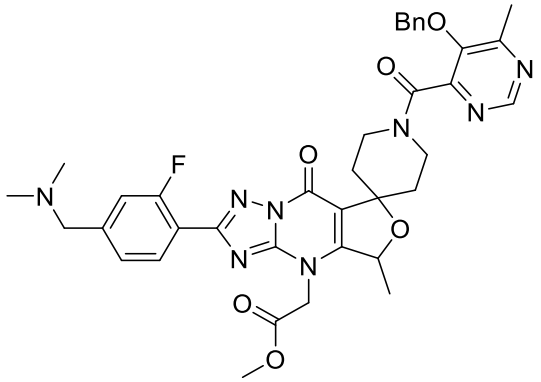
Una mezcla de 2-(2-fluoro-4-formilfenil)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,54 mmol), dimetilamina (2,0 M en THF, 1,1 m, 2,2 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (343 mg, 1,62 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se usaron directamente en el paso siguiente. LCMS calculado para $C_{29}H_{38}FN_6O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 585.3; hallado 585.2.

Paso 4: metil 2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetato



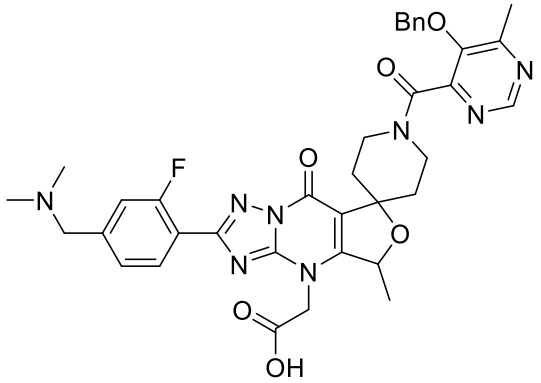
A una disolución de 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,51 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió HCl (4 N en dioxano, 1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido resultante (sal de HCl) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{24}H_{30}FN_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 485.2; hallado 485.2.

Paso 5: ácido 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetato de metilo.



A una mezcla de 2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*(pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetato (250 mg, 0,62 mmol) y ácido 5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carboxílico (0,15 g, 0,62 mmol) en THF (4,0 l) se añadió DIPEA (0,72 ml, 4,1 mmol), seguido de solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 0,9 ml, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 15 m). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{37}H_{40}FN_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 711.3; hallado 711.2.

Paso 6: ácido 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acético.



A una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetato de metilo (300 mg, 0,42 mmol) en THF (4 ml) y agua (0,6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio monohidratado (53,0 mg, 1,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió HCl (1,0 N en agua, 1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{36}H_{38}FN_8O_6$ $(M+H)^+$ m/z = 697.3; hallado = 697.2.

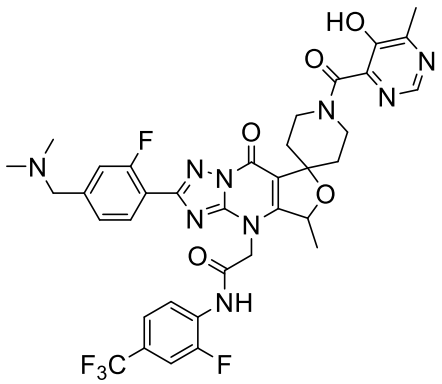
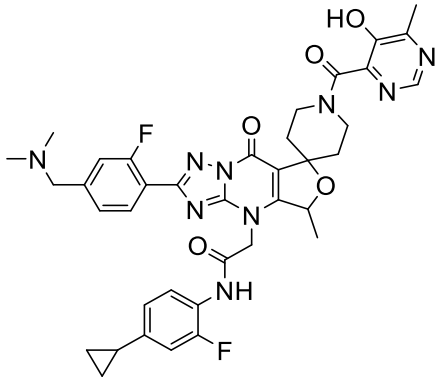
Paso 7: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4H-espiro[furo[3,4-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida

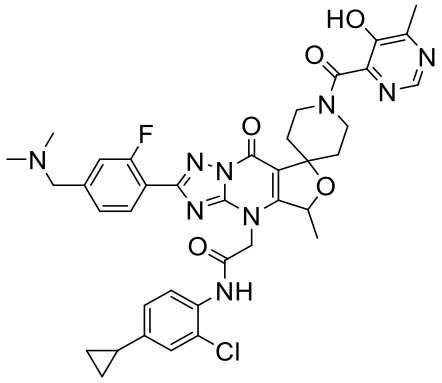
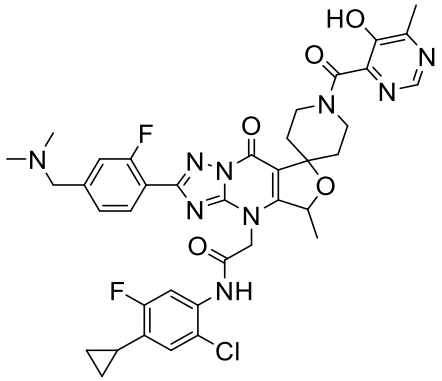
A una disolución de ácido 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acético (18 mg, 0,03 mmol) y 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (13,9 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml) se añadió solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en EtOAc, 70 µl, 0,11 mmol), seguido de Et_3N (26 µl, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego a 40 º C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con TFA (0,5 ml) a 50 º C durante 2 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{36}H_{35}BrF_4N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 828.2; hallado 828.1.

Ejemplos 232-235.

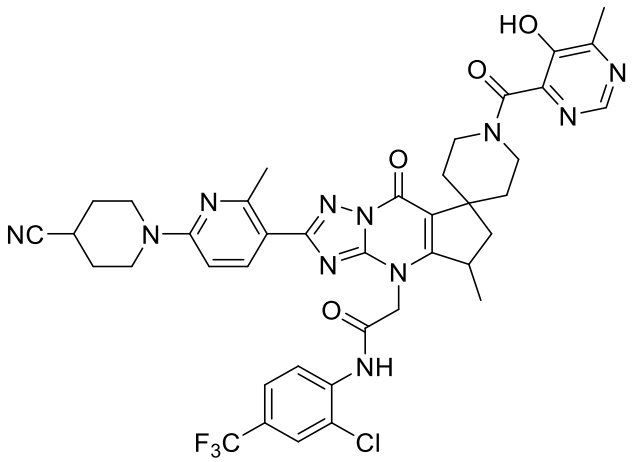
Los ejemplos **232-235** en la **Tabla 14** se prepararon como mezcla de isómeros de acuerdo con procedimientos similares como se describe en el Ejemplo **231**, utilizyo la anilina correspondiente en lugar de la 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina en el Paso 7.

Tabla 14.

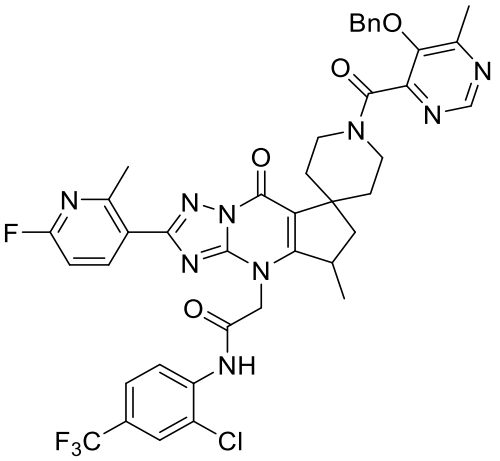
Ejemplo	**Químico Estructura**	**Químico Nombre**	**LCMS $(M+H)^+$ m/z**
232		2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)-*N*-(2-fluoro-4(trifluorometil)fenil)acetamida	768,3
233		*N*-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	740,5

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
234		*N*-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	756,3
235		*N*-(2-cloro-4-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidro-4*H*-espiro[furo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4-il)acetamida	774,3

Ejemplo 236. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(4-cianopiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (isómero único)



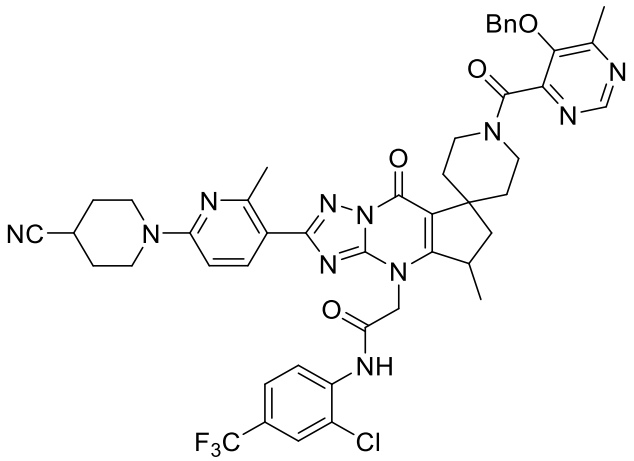
Paso 1: 2-(1'-(5-(benziloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 159, paso 2, 400 mg, 0,50 mmol), de 6-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (213 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl2· DCM, (81,7 mg, 0,10 mmol), y de carbonato de cesio (489 mg, 1,50 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (3 ml) se agitaron a 80 °C durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y salmuera. La capa acuosa se extrajo con DCM x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron a

presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (0 a 100%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{41}H_{37}ClF_4N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 830.3; hallado 830.2.

Paso 2: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(4-cianopiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una mezcla de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-2-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida, (30,0 mg, 0,04 mmol), piperidina-4-carbonitrilo (11,9 mg, 0,11 mmol) y acetato potásico (17,7 mg, 0,18 mmol) en DMSO (0,2 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo y agua, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{47}H_{47}ClF_3N_{11}O_4$ $(M+2H)^{2+}$ m/z = 460.7; hallado. 460.7.

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(6-(4-cianopiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-

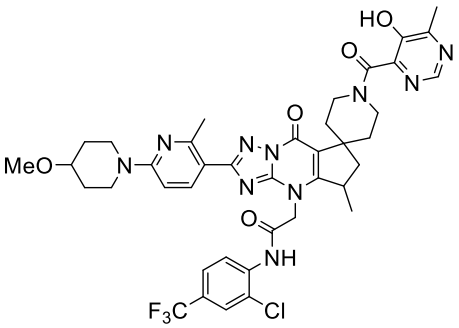
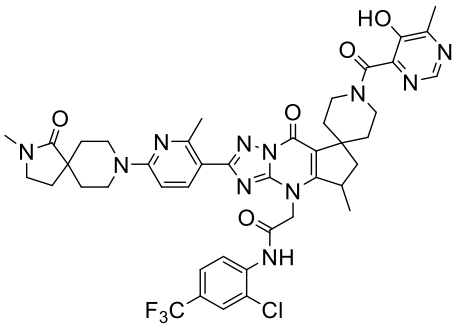
il)acetamida

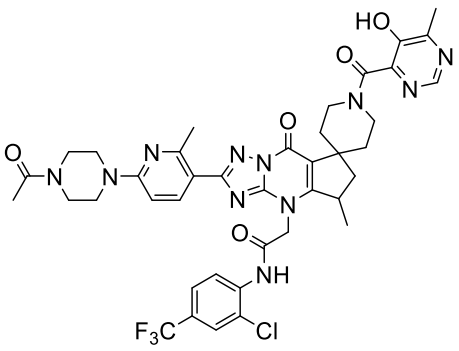
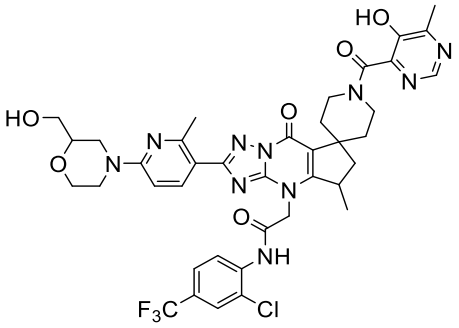
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(4-cianopiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en TFA (1.5 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo, después se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{40}H_{40}ClF_3N_{11}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 830.3; hallado 830.3.

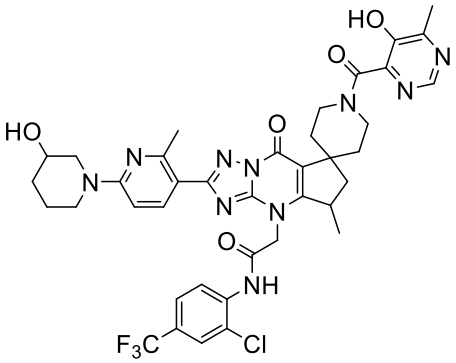
Ejemplos 237-241.

Los Ejemplos **237-241** en la **Tabla 15** se prepararon de acuerdo con procedimientos similares como se describe en el Ejemplo **236**, utilizyo la amina correspondiente en lugar de piperidina-4-carbonitrilo en el paso 2.

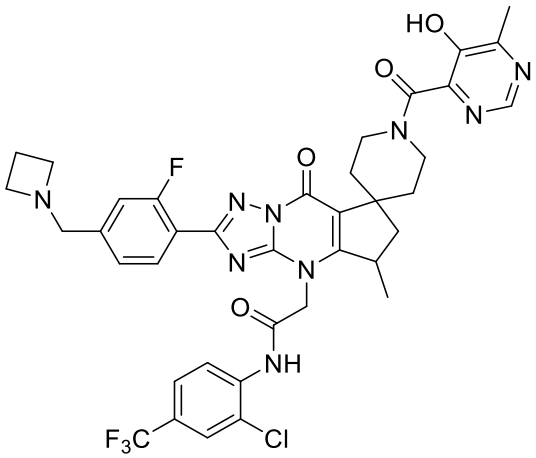
Tabla 15.

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
237		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida (isómero único)	835,3
238		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (isómero único)	888,3

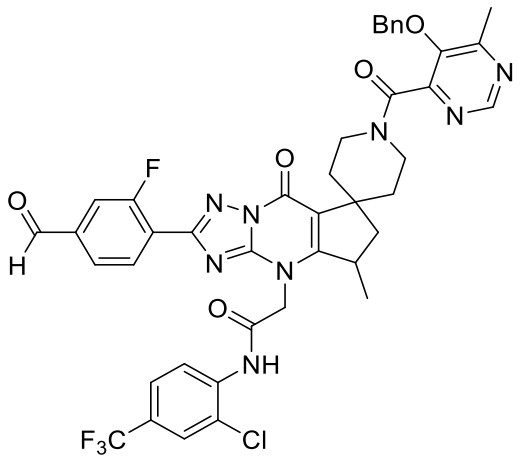
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
239		2-(2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único);	848,3
240		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)	837,5

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
241		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida; (mezcla de isómeros)	821,3

Ejemplo 242. 2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único)

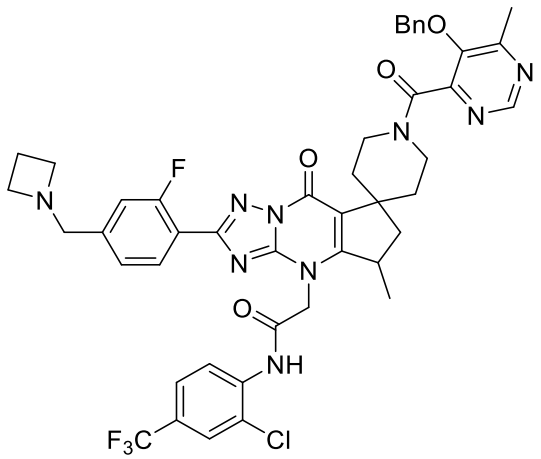


Paso 1: 2-(1'-(5-(benziloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2-fluoro-4-formilfenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 159, paso 2, 215 mg, 0,27 mmol), ácido (2-fluoro-4-formil-fenil)borónico (135 mg, 0,81 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (43,9 mg, 0,054 mmol), y Na_2CO_3 (85,5 mg, 0,81 mmol) en 5:1 de dioxano:agua (2,4 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (3 ml) y agua (2m l). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (0 a 15%) para obtener el producto deseado. LCMS calculado para $C_{42}H_{36}ClF_4N_8O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 843.2; hallado 843.2.

Paso 2: 2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



Una mezcla de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidina-4-carbonil)-2-(2-fluoro-4-formilfenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (20 mg, 0,027 mmol), azetidina (7,6 mg, 0,13 mmol) y de ácido acético (4,8 mg, 0,080 mmol) en THF (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió cianoborohidruro sódico (10 mg, 0,16 mmol) y MeOH (1,0 ml) a la mezcla, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar una sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{45}H_{43}ClF_4N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 884.3; hallado 884.3.

Etapa 3: 2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

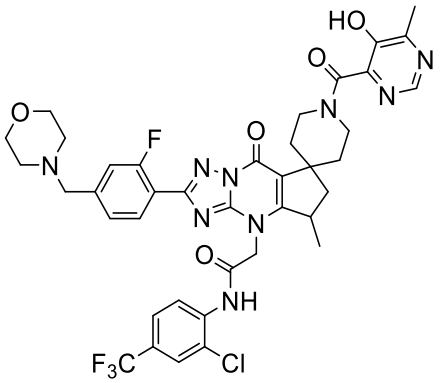
Una solución de 2-(2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-2-fluorofenil)-1'-(5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-

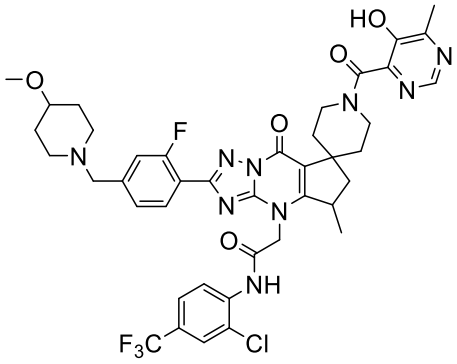
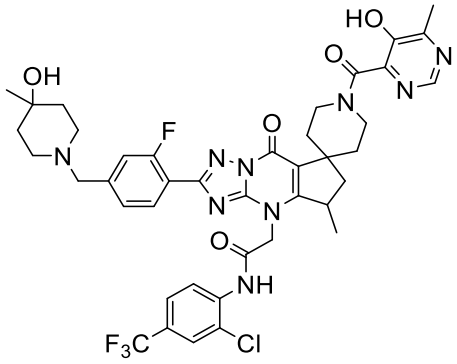
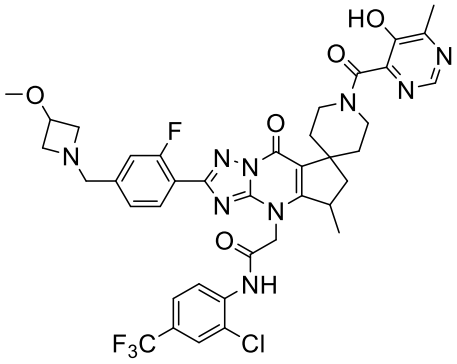
cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida en TFA (1,0 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{38}H_{37}ClF_4N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 794.3; hallado 794.3.

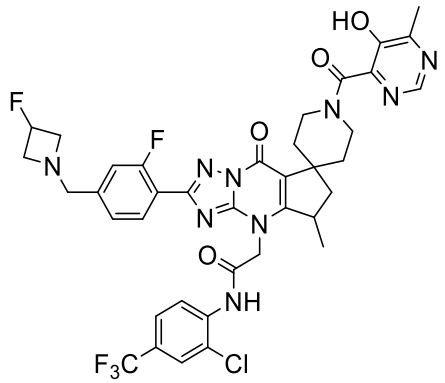
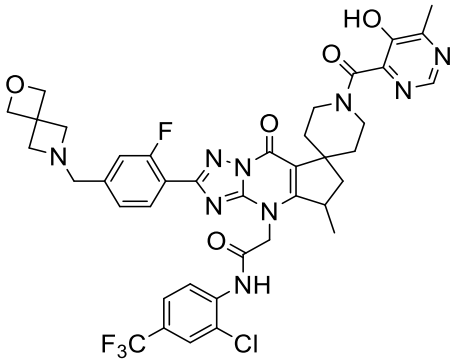
Ejemplos 243-248.

Los Ejemplos **243-248** en la **Tabla 16** se prepararon como isómero único de acuerdo con procedimientos similares como se describe en el Ejemplo **242**, utilizyo la amina correspondiente en lugar de azetidina en el Paso 2.

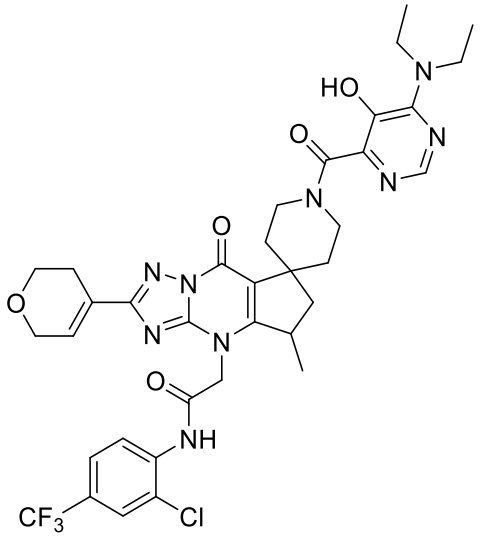
Tabla 16.

Ejemplo	**Químico Estructura**	**Químico Nombre**	**LCMS $(M+H)^+$ m/z**
243		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	824,3

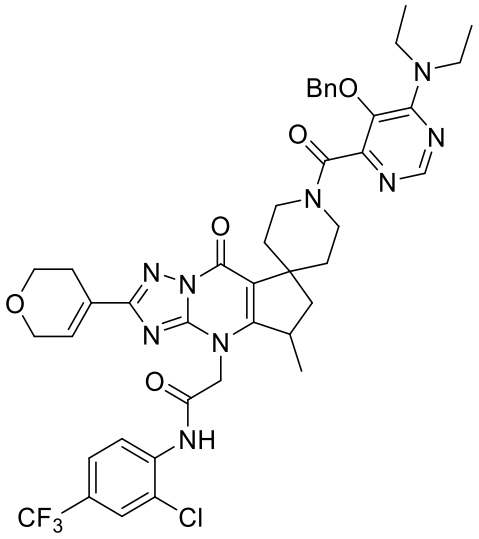
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
244		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	852,3
245		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	852,4
246		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	824,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS $(M+H)^+$ m/z
247		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(2-fluoro-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)fenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	812,3
248		2-(2-(4-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2-fluorofenil)-1'-(5-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	836,3

Ejemplo 249. *N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dietilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (isómero único)



Paso 1: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-(dietilamino)pirimidina-4-carbonilo)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-i)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de ácido 5-(benciloxi)-6-(dietilamino)pirimidin-4-carboxílico (Intermedio 42, 16 mg, 0,05 mmol) en 0,5 ml de DMF se le añadieron DIPEA (18 ul, 0,1 mmol) y HATU (20 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-

dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 27, paso 8, 20 mg, 0,03 mmol) en DMF (2 ml). Tras agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{43}H_{46}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 860.3; hallado 860.3.

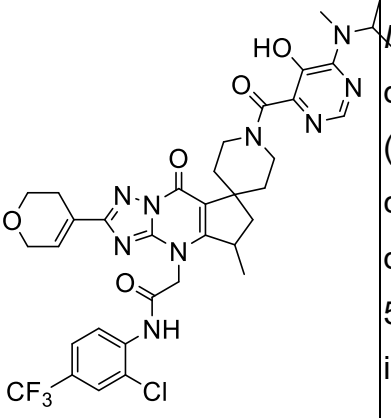
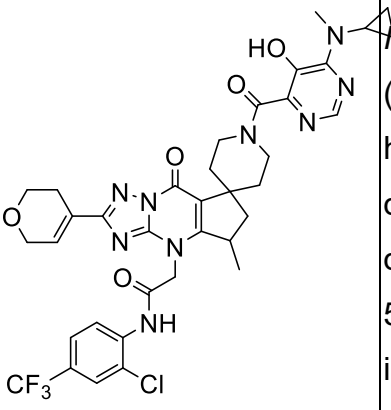
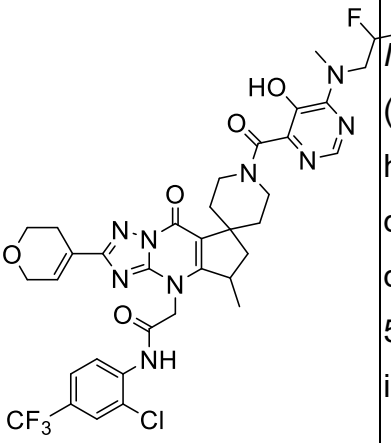
Paso 2: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dietilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

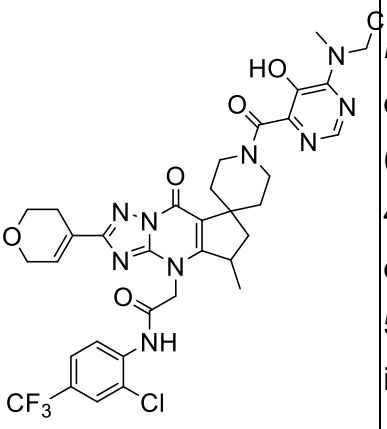
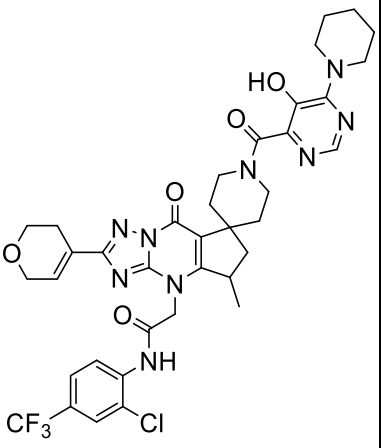
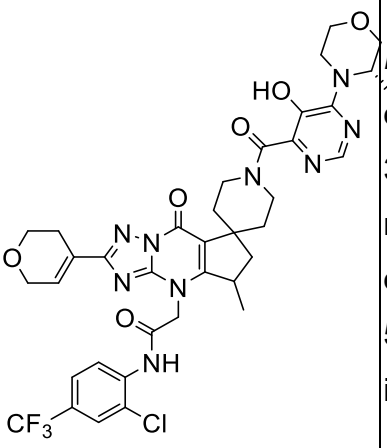
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-(dietilamino)pirimidin-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (17 mg, 0,02 mmol) en TFA (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida, después el residuo se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{36}H_{40}ClF_3N_9O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 770.3; hallado 770.3.

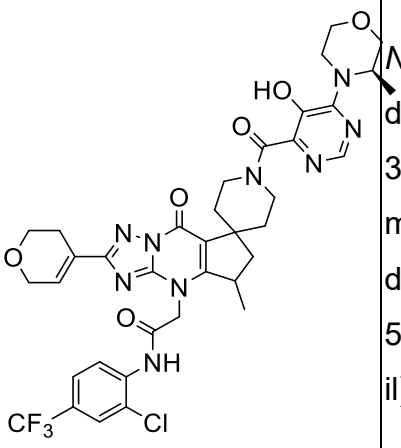
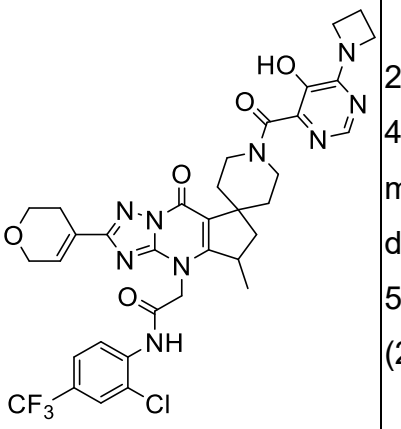
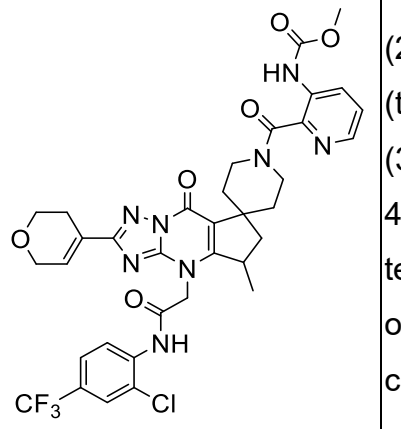
Ejemplos 250-259 y 289-292.

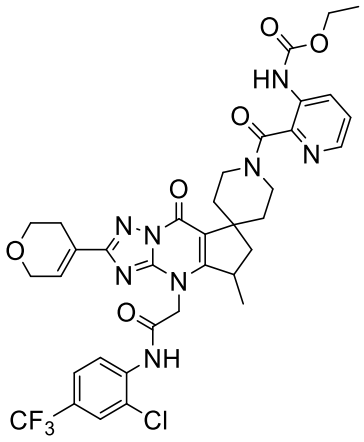
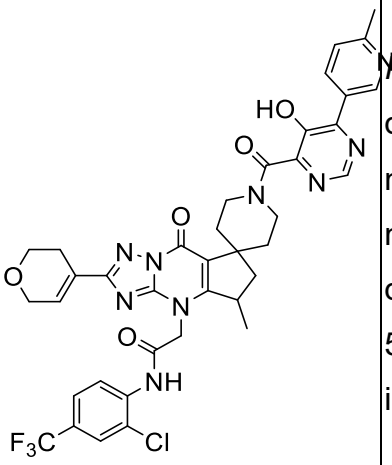
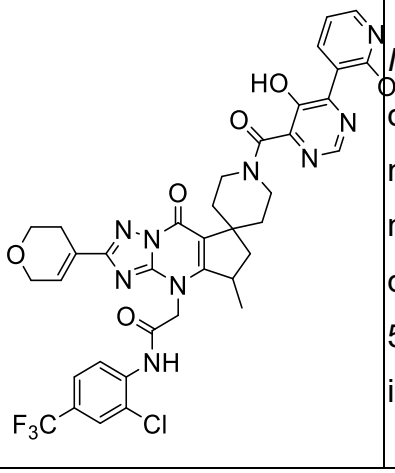
Los ejemplos **250-259** y **289-292** en la **Tabla 17** se prepararon como un solo isómero de acuerdo con procedimientos similares como se describe en el Ejemplo **249**, utilizyo el ácido carboxílico correspondiente en lugar del ácido 5-(benciloxi)-6-(dietilamino)pirimidina-4-carboxílico en el paso 1.

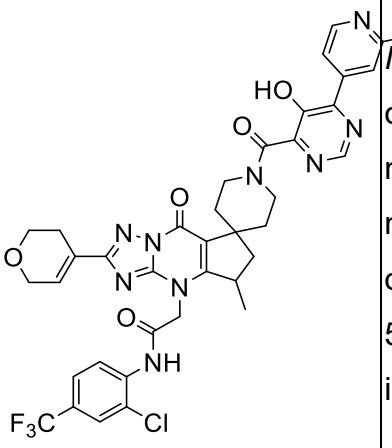
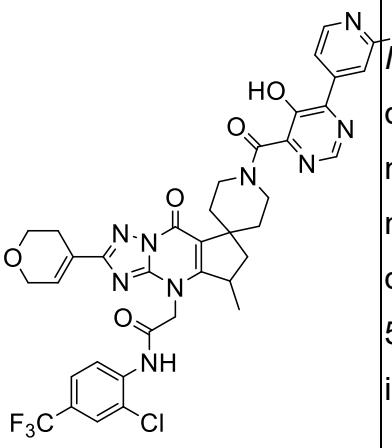
Tabla 17.

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
250		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(isopropil(metil)amino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	770,3
251		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(ciclopropil(metil)amino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	768,3
252		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	792,2

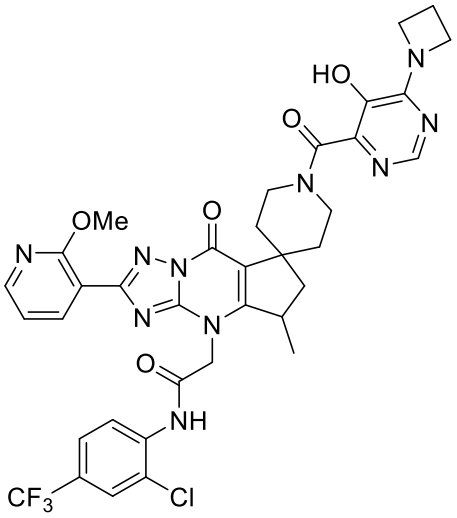
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
253		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	810,2
254		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	782,3
255		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((*S*)-3-metilmorfolino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	798,3

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
256		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-((*R*)-3-metilmorfolino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	798,3
257		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	754,2
258		(2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometilo)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carbonil)piridin-3-il)carbamato de metilo	755,2

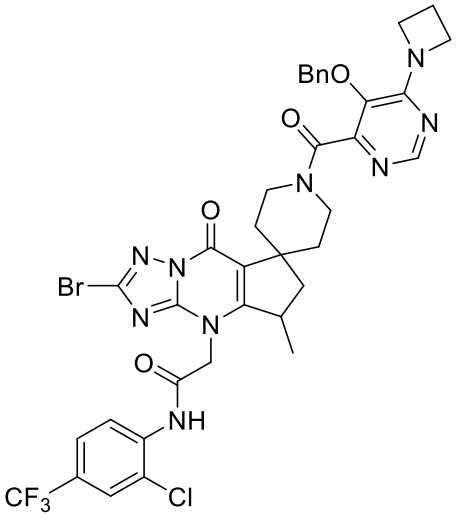
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
259		(2-(4-(2-((2-cloro-4-(trifluorometilo)fenil)amino)-2-oxoetil)-2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-5-metil-8-oxo-4,5,6,8-tetrahidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidina]-1'-carbonil)piridin-3-il)carbamato de etilo	769,2
289		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(6-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	790,2
290		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	806,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
291		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	790,2
292		*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1'-(5-hidroxi-6-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida	790,2

Ejemplo 260. 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único)



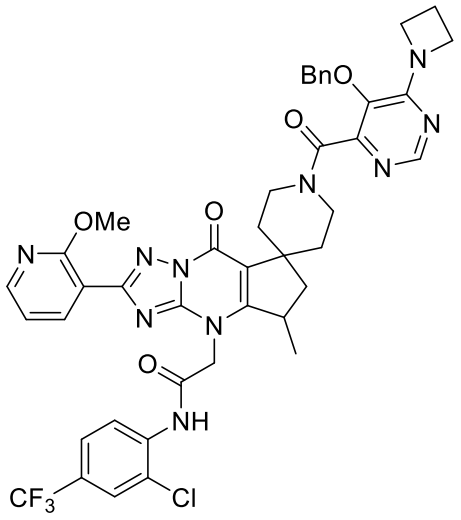
Paso 1: 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidropiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



A una solución de ácido 6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidin-4-carboxílico (120 mg, 0,42 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió DIPEA (182 ul, 1,05 mmol) y HATU (159 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 159, paso 1, 200

mg, 0,35 mmol) en DMF (1,5 ml). Tras agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{37}H_{35}BrClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 840.2; hallado 840.2.

Paso 2: 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una solución de 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (15 mg, 0,02 mmol) en dioxano (3,0 ml) y agua (0,6 ml) se añadió ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (4,1 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (17 mg, 0,05 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (1,5 mg, 0,002 mmol). Tras agitar a 85 °C durante 1 h en nitrógeno, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{43}H_{41}ClF_3N_{10}O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 869.3; hallado 869.3.

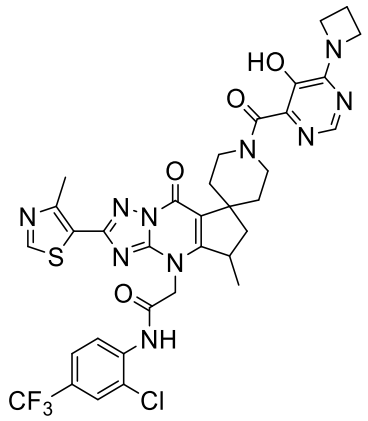
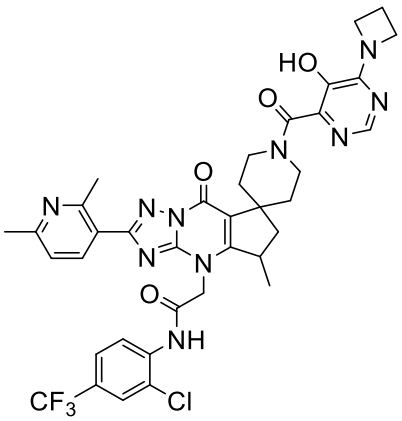
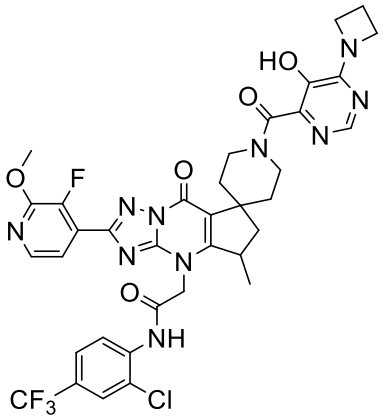
Paso 3: 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

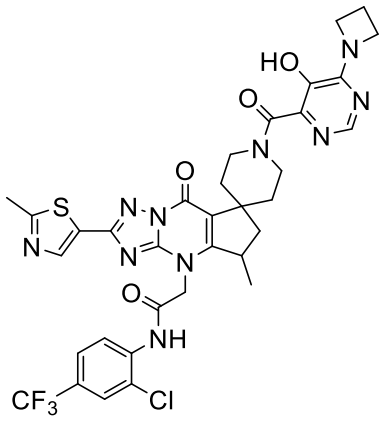
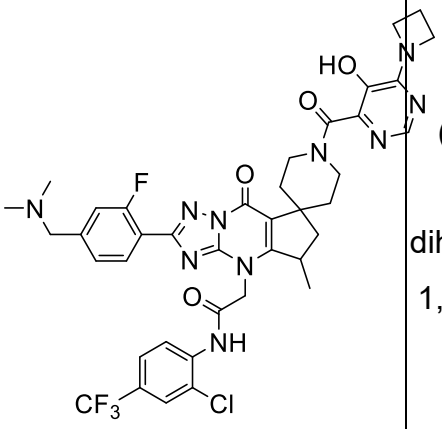
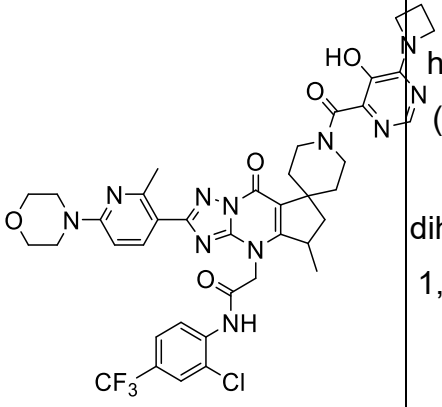
Una solución de 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benzoiloxi)pirimidin-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (15 mg, 0,02 mmol) en TFA (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{36}H_{35}ClF_3N_{10}O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 779.2; hallado 779.2.

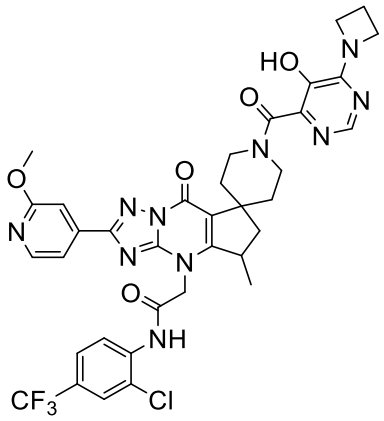
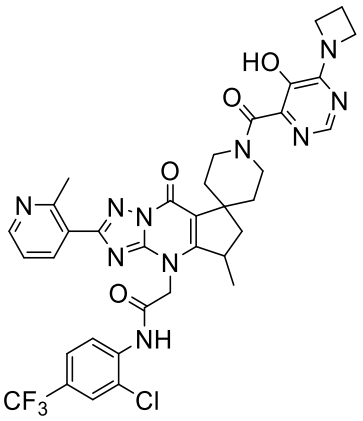
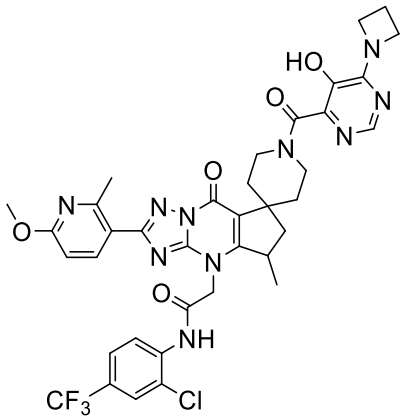
Ejemplos 261-270.

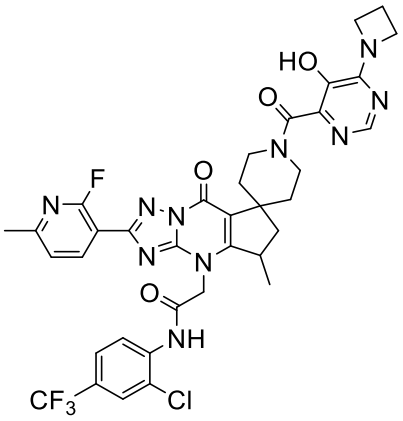
Los ejemplos **261-270** en la **Tabla 18** se prepararon como isómero único de acuerdo con procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo **260**, utilizyo el ácido borónico correspondiente (éster) en lugar del ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico en el Paso 2.

Tabla 18.

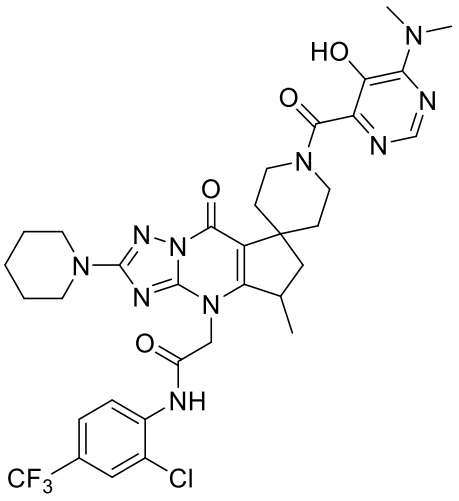
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
261		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	769,2
262		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	777,3
263		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	797,2

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
264		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	769,2
265		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	823,3
266		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	848,3

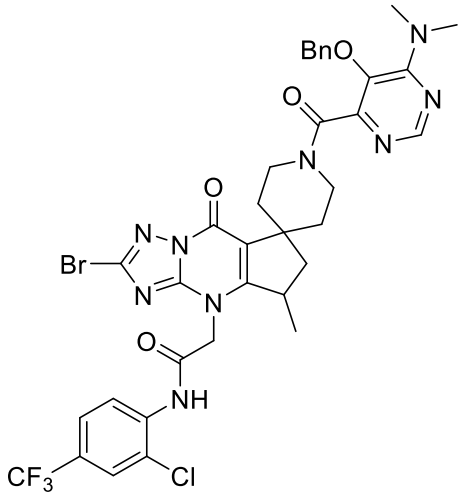
Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
267		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	779,2
268		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	763,2
269		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	793,3

Ejemplo	Químico Estructura	Químico Nombre	LCMS (M+H)+ m/z
270		2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida	781,2

Ejemplo 271. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

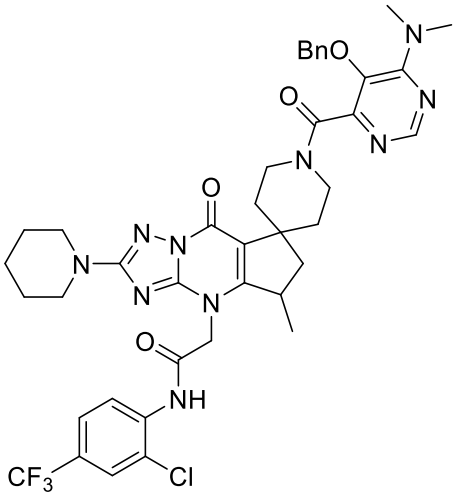


Paso 1: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin]-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida.



A una solución de ácido 5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxílico (Intermedio 24, 115 mg, 0,42 mmol) en DMF (2,0 ml) se agregó DIPEA (182 ul, 1,05 mmol) y HATU (159 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 29, paso 2, 200 mg, 0,35 mmol) en DMF (1,5 ml). Tras agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{36}H_{35}BrClF_3N_9O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 828.2; hallado 828.2.

Paso 2: 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidin-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



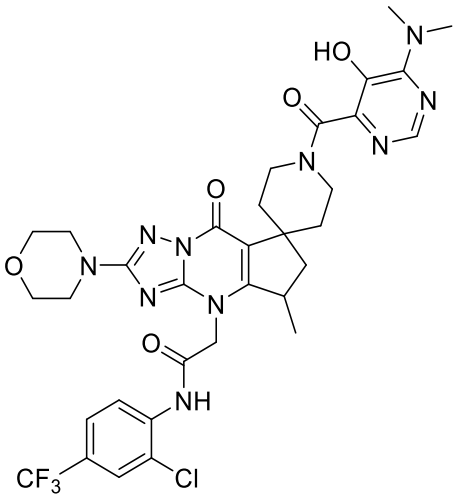
Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (20 mg, 0,02 mmol), acetato potásico (14 mg, 0,14 mmol) y piperidina (4 ul, 0,04 mmol) en DMSO (1,0 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{41}H_{45}ClF_3N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 833.3; hallado 833.3.

Paso 3: N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)acetamida

Una solución de 2-(1'-(5-(benciloxi)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carbonil)-5-metil-8-oxo-2-(piperidin-1-il)-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (15 mg,

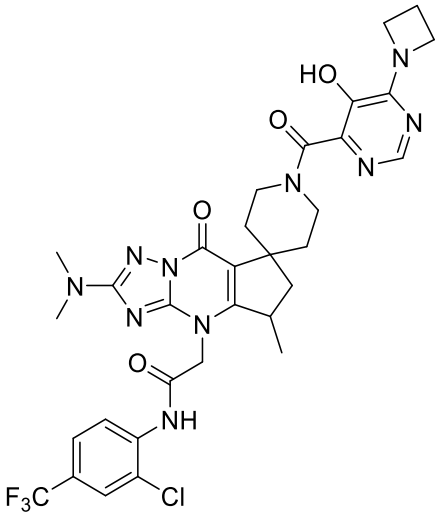
0,02 mmol) en TFA (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas a atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{34}H_{39}ClF_3N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 743.3; hallado 743.3.

Ejemplo 272. *N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(1'-(6-(dimetilamino)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a* pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)acetamida (mezcla de isómeros)

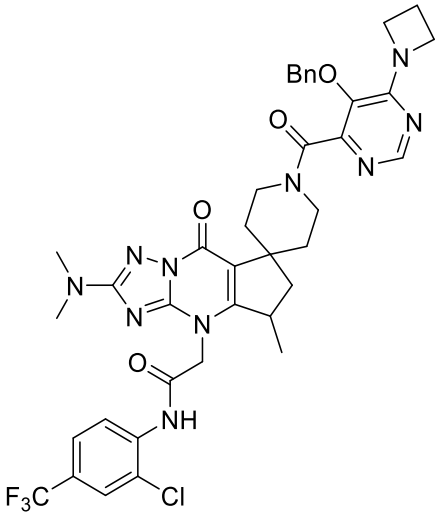


El compuesto del título se preparó usyo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 271 con morfolina reemplazyo a la piperidina en el paso 2. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna Sunfire prep C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado en forma de un sólido blanco. LCMS calculado para $C_{33}H_{37}ClF_3N_{10}O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 745.3; hallado 745.3.

Ejemplo 293. 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único)



Paso 1: 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidin-4-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida



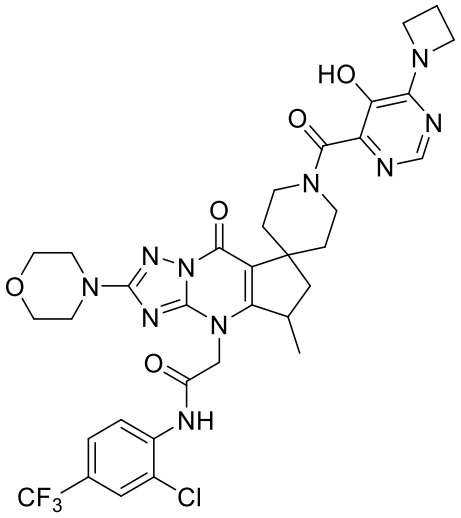
Una solución de 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidin-4-carbonil)-2-bromo-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-

7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (como se preparó en el Ejemplo 260, paso 1, 20 mg, 0,02 mmol), acetato potásico (14 mg, 0,14 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 50 ul, 0,1 mmol) en DMSO (1,0 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{39}H_{41}ClF_3N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 805.3; hallado 805.3.

Paso 2: 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6H)-il)-N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

Una solución de 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-(benciloxi)pirimidina-4-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-metil-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (15 mg, 0,02 mmol) en TFA (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5µm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{32}H_{35}ClF_3N_{10}O_4$ $(M+H)^+$ m/z = 715.2; hallado 715.2.

Ejemplo 294: 2-(1'-(6-(azetidin-1-il)-5-hidroxipirimidina-4-carbonil)-5-metil-2-morfolino-8-oxo-5,8-dihidroespiro[ciclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina-7,4'-piperidin]-4(6*H*)-il)-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)acetamida (isómero único).



El compuesto del título se preparó usyo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo 293** con morfolina en sustitución de dimetilamina en el paso 1. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire prep C18, 30*150 mm, 5μm; fase móvil A: agua (0,1% TFA), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min); las fracciones eluidas se recogieron y liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto deseado como sólido blanco. LCMS calculado para $C_{34}H_{37}ClF_3N_{10}O_5$ $(M+H)^+$ m/z = 757.3; hallado 757.3.

Ejemplo A. Medición Glo del título celular de la actividad inhibidora del crecimiento en células SW48

Este ensayo basado en células mide la actividad inhibidora del crecimiento de inhibidores WRN seleccionados en células de cáncer colorrectal SW48. La línea celular SW48 (#CCL-231) se adquirió de la colección de cultivos tipo estadounidense (ATCC). Las células se cultivaron siguiendo las instrucciones de la ATCC. El medio base para esta línea celular es el medio Leibovitz L-15 formulado por ATCC (#30-2008). Para preparar el medio completo, se añadió suero fetal bovino a una concentración final del 10%. Se adquirieron antibióticos de Cytiva, incluidas penicilina y estreptomicina (#SV30010), y se agregaron al medio completo para evitar la

contaminación bacteriana. En este ensayo basado en células se utilizaron células con un número de pases inferior a 20. Un día antes del ensayo, las células se resuspendieron en medio completo y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad final de 2000 células por pocillo. Se añadió una placa adicional para medir la viabilidad inicial el día 1 antes del tratamiento con el compuesto. La viabilidad celular inicial se midió utilizyo el reactivo Promega Cell-titer Glo (#G7573) siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración madre de 10 mmol/l. Se realizó una dilución en serie triple utilizyo DMSO para preparar placas maestras. Los compuestos se diluyeron adicionalmente usyo medio completo y se agregaron a placas de ensayo. La concentración final de DMSO fue del 0,2% en placas de ensayo. La viabilidad celular inicial se midió utilizyo el reactivo Promega Cell-titer Glo siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante. Las placas de ensayo se mantuvieron en un agitador orbital (300 rondas por minuto) durante 2 minutos y luego se mantuvieron en una incubadora a 37 °C durante otros 10 minutos. La señal de luminiscencia Glo del título celular se midió utilizyo un lector de placas i3x. La viabilidad celular inicial se restó para la estimación de la inhibición del crecimiento 50 (GI_{50}) utilizyo GraphPad Prism siguiendo el modelo matemático de ajuste de curvas logísticas de cuatro parámetros (4PL).

Los resultados del ensayo descrito anteriormente se presentan en la Tabla A. "+" indica un GI_{50} inferior a 100 nM; "++" indica un GI_{50} mayor o igual a 100 nM pero menor a 1000 nM; "+++" indica un GI_{50} mayor o igual a 1000 nM pero menor a 5000 nM; y "++++" indica un GI_{50} mayor o igual a 5000 nM.

Tabla A.

Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)
1	++	2	+++	3	+
4	++	5	+	6	++
7	+++	8	+++	9	++++

Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)
10	++++	11	+	12	++
13	++	14	++	15	++
16	++	17	+	18	++
19	++	20	++	21	+
22	+	23	++	24	++
25	++	26	++	27	+
28	++	29	+	30	++
31	++	32	++	33	++
34	++	35	++	36	++
37	++	38	++	39	++
40	+	41	+	42	++
43	+	44	+	45	+
46	+	47	+	48	++
49	+	50	+	51	+
52	++	53	++	54	+
55	+	56	+	57	+
58	++	59	+	60	++
61	+	62	++	63	+
64	+	65	++	66	++
67	+	68	+	69	+
70	++	71	++	72	+++
73	+	74	++	75	++
76	+	77	+	78	+
79	+	80	+	81	++
82	+	83	+	84	+
85	++	86	++	87	++
88	++	89	++	90	+
91	++	92	+	93	+

Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)
94	++	95	+	96	+
97	++	98	++	99	++
100	+++	101	++	102	+
103	++	104	++	105	+++
106	++	107	+	108	++
109	+	110	+	111	+
112	++	113	+	114	+
115	+	116	+	117	++
118	++	119	++	120	++
121	++	122	++	123	++
124	+	125	+++	126	++
127	++	128	+	129	+
130	+	131	++	132	+
133	+	134	+	135	+
136	++	137	++	138	++
139	++	140	+	141	++
142	++	143	++	144	+
145	+	146	+	147	+
148	+	149	++	150	+
151	++	152	+	153	+
154	+	155	+	156	+
157	+	158	+	159	+
160	+	161	+	162	+
163	+	164	+	165	++
166	+	167	+	168	+
169	+	170	+	171	+
172	+	173	++	174	+
175	+	176	+	177	+

Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)
178	+	179	+	180	+
181	+	182	+	183	+
184	+	185	+	186	+
187	+	188	+	189	+
190	+	191	+	192	+
193	+	194	+	195	+
196	+	197	+	198	+
199	+	200	+	201	+
202	+	203	+	204	+
205	+	206	+	207	+
208	+	209	+	210	+
211	+	212	+	213	+
214	+	215	+	216	+
217	++	218	+	219	+
220	+	221	+	222	+
223	+	224	+	225	+
226	+	227	+	228	+
229	+	230	+	231	++
232	++	233	++	234	+
235	+	236	+	237	++
238	+	239	++	240	++
241	++	242	+	243	+
244	+	245	+	246	+
247	+	248	+	249	+
250	+	251	+	252	+
253	+	254	+	255	+
256	+	257	+	258	+
259	+	260	+	261	+

Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)	Ejemplo	SW48 GI_{50} (nM)
262	**+**	**263**	**+**	**264**	**+**
265	**+**	**266**	**+**	**267**	**+**
268	**+**	**269**	**+**	**270**	**+**
271	**+**	**272**	**+**	**273**	**+**
274	**++**	**275**	**+**	**276**	**+**
277	**+**	**278**	**+**	**279**	**+**
280	**+**	**281**	**+**	**282**	**+**
283	**+**	**284**	**+**	**285**	**+**
286	**+**	**287**	**+**	**288**	**+**
289	**+**	**290**	**+**	**291**	**+**
292	**+**	**293**	**+**	**294**	**+**
295	**+**				

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que tales modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada una de las referencias citadas en la presente solicitud, lo que incluye cualquier publicación, solicitud de patente y patente, se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.