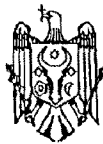




MD/EP 3697789 T2 2022.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3697789 (13) T2

(51) Int. Cl: *C07D 487/04* (2006.01.01)  
*A61P 25/28* (2006.01.01)  
*A61P 35/00* (2006.01.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01.01)  
*A61K 31/495* (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2020 0857</p> <p>(22) Data de depozit: 2018.10.17</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18797408.4, 2018.10.17</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3697789, 2020.08.26</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201762574057 P; 201762608897 P; 201862727316 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.10.18; 2017.12.21; 2018.09.05</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US; US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2022, 2022.02.28</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 39/2021, 2021.09.29</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2020, 2020.09.30</p> |
| <p>(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(72) Inventatori: DOUTY Brent, US; BUESKING Andrew W., US; BURNS David M., US; COMBS Andrew P., US; FALAHATPISHEH Nikoo, US; JALLURI Ravi Kumar, US; LEVY Daniel, US; POLAM Padmaja, US; SHAO Lixin, US; SHEPARD Stacey, US; SHVARTSBART Artem, US; SPARKS Richard B., US; YUE Eddy W., US</p> <p>(73) Titular: INCYTE CORPORATION, US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

(54) Derivați imidazol condensați substituiți cu grupări hidroxi terțiare ca inhibitori PI3K-GAMA

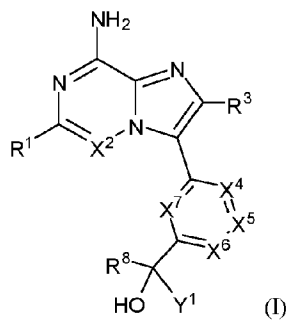
(57) Rezumat:

1

2

Acastă cerere de brevet se referă la compușii cu Formula (I):

MD/EP 3697789 T2 2022.02.28



sau la săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, care sunt inhibitori de PI3K- $\gamma$  care sunt utili pentru tratamentul tulburărilor cum ar fi bolile autoimune, cancerul, bolile cardiovasculare și bolile neurodegenerative.

Revendicări: 26

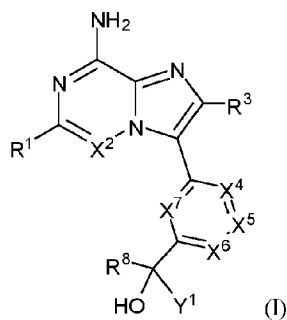
Figuri: 16

**(54) Condensed imidazole derivatives substituted by tertiary hydroxy groups as pi3k-gamma inhibitors**

**(57) Abstract:**

1

This application relates to compounds of Formula (I):



2

or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are inhibitors of PI3K- $\gamma$  which are useful for the treatment of disorders such as autoimmune diseases, cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

Claims: 26

Fig.: 16

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Prezența invenție furnizează compuși alcoolici terțiari care modulează activitatea fosfoinozitidei 3-kinaze-gama (PI3K $\gamma$ ) și sunt utili în tratamentul bolilor care au legătură cu activitatea PI3K $\gamma$  incluzând, de exemplu, bolile autoimune, cancerul, bolile cardiovasculare, și bolile neurodegenerative.

**FUNDAL**

10 Fosfoinozitidele 3-kinaze (PI3K) aparțin unei familii mari de kinaze lipide de semnalizare care au fosforilat fosfoinozitidele la poziția D3 a inelului inozitol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K sunt divizate în trei clase (clasa I, II, și III) în conformitate cu structura lor, reglarea și specificitate substratului. PI3K-urile de clasă I, care includ PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$ , și PI3K $\delta$ , sunt o familie de lipide și protein kinaze cu specificitate duală care catalizează fosforilarea fosfatidilinosito-4,5-bisfosfatului (PIP<sub>2</sub>) dând naștere la fosfatidilinosito-3,4,5-trisfosfat (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> funcționează ca un al doilea mesager care

15 controlează un număr de procese celulare, incluzând creșterea, supraviețuirea, adeziunea și migrația. Toate cele patru izoforme PI3K de clasă I există ca heterodimeri compuși dintr-o subunitate catalitică (p110) și o subunitate reglatoare strâns asociată care controlează expresia lor, activarea, și localizarea subcelulară. PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , și PI3K $\delta$  sunt asociate cu o subunitate reglatoare cunoscută ca p85 și sunt activate de factori de creștere și citokine printr-un mecanism dependent de tirozin kinază (Jimenez, și colab., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) în timp ce PI3K $\gamma$  se asociază cu două subunități

20 reglatoare (p101 și p84) și activarea sa este ghidată prin activarea receptorilor cuplați la proteina G (Brock, și colab., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K $\alpha$  și PI3K $\beta$  sunt exprimate ubicuitar. În contrast, PI3K $\gamma$  și PI3K $\delta$  sunt exprimate predominant în leucocite (Vanhaesebroeck, și colab., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4): 194-204).

25 Expresia de PI3K $\gamma$  este restricționată în principal la sistemul hematopoietic, deși poate fi de asemenea detectată la nivel mai scăzut în endoteliu, inimă și creier. Distrugerea PI3K $\gamma$  sau căderea mortală a kinazei la șoareci sunt normal și fertile și nu prezent nici un fenotip advers evident. Analiza la nivelul celular indică faptul că PI3K $\gamma$  este necesară pentru producția PtdINs (3,4,5)P3 indusă de ligandul GPCR, chemotaxie și explozii respiratorii la neutrofile. Macrofagele PI3K $\gamma$ -nule și celulele dendritice prezintă migrație redusă către diferiți chimioatracțanți. Celulele T deficiente în PI3K $\gamma$  au prezentat o

30 producție alterată de citokine ca răspuns la o stimulare anti-CD3 sau Con A. PI3K $\gamma$  funcționând în aval de receptorul A3A de adenozină este critică pentru degranularea susținută a mastocitelor indusă de reticularea FC $\epsilon$ R1 cu IgE. PI3K $\gamma$  este de asemenea esențială pentru supraviețuirea eozinofilelor (Ruckle și colab., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006, 5, 903-918).

35 Date fiind tiparul său unic de de expresie și funcțiile celulare, rolul potențial al PI3K $\gamma$  în diferite modele de boli autoimune și inflamatorii a fost investigat cu unelte genetice și farmacologice. În modelele de astm și alergie, șoarecii PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup> sau șoarecii tratați cu inhibitor PI3K $\gamma$  au prezentat o capacitate imperfectă de a genera hipersensibilitate de contact și reacții de hipersensibilitate de tip întârziat. În aceste modele, PI3K $\gamma$  s-a dovedit a fi important pentru recrutarea neutrofilelor și eosinofilelor la căile

40 respiratorii și degranularea mastocitelor (vezi *de exemplu* Laffargue și colab., Immunity, 2002, 16, 441-451; Prete și colab., The EMBO Journal, 2004, 23, 3505-3515; Pinho și colab., L. Leukocyte Biology, 2005, 77, 800-810; Thomas și colab., Eur. J. Immunol. 2005, 35, 1283-1291; Doukas și colab., J. Pharmacol. Exp Ther. 2009, 328, 758-765).

45 În două modele diferite de pancreatită acută, ablația genetică a PI3K $\gamma$  a redus semnificativ extinderea leziunii/necrozei celulei acinare și infiltrarea neutrofilă fără nici un impact asupra funcției secretoare a acinilor pancreatici izolați (Lupia și colab., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011). Șoarecii PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup> au fost protejați pe larg în patru modele diferite de artrită reumatoidă (CIA,  $\alpha$ -CII-IA, transfer de ser K/BxN și TNF transgenic) și inhibarea PI3K $\gamma$  a suprimat progresul inflamării și deteriorării articulației în modelele CIA și  $\alpha$ -CII-IA (vezi *de exemplu*, Camps și colab., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943; Randis și colab., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224; Hayer și colab., FASEB J., 2009, 23, 4288-4298). În modelul MRL-lpr pe șoarece al lupusului sistemic uman eritematos, inhibarea PI3K $\gamma$  a redus

50 glomerulonefrita și a prelungit durata de viață (Barber și colab., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935).

Există dovezi care sugerează că inflamația cronică din cauza infiltrării celulelor derivate din mieloid este o componentă cheie în progresul bolilor neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer (AD) (Giri și colab., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury și colab., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). În linie cu această sugestie, s-a arătat că inhibarea PI3K $\gamma$  atenuează acumularea

55 indusă de A $\beta$ (1-40) a astrocitelor și microgliile activate în hipocampus și previne deficitul cognitiv indus de peptidă și disfuncția sinaptică într-un model pe șoarece de AD (Passos și colab., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). S-a arătat de asemenea că deficiența sau inhibarea PI3K $\gamma$  întârzie debutul și

60 atenuează simptomele în encefalomielita autoimună experimentală la șoareci, un model pe șoarece de

scleroză multiplă umană, care este o altă formă de boală neurodegenerativă (vezi de exemplu, Rodrigues și colab., J. Neuroimmunol. 2010, 222, 90-94; Berod și colab., Euro. J. Immunol. 2011, 41, 833-844; Comerford și colab., PLOS one, 2012, 7, e45095; Li și colab., Neuroscience, 2013, 253, 89-99).

Inflamația cronică a fost recunoscută formal ca unul dintre semnele distinctive pentru multe tipuri diferite de cancere. Corespunzător, medicamentele anti-inflamatorii selective reprezintă o nouă clasă de terapii anti-cancer (Hanahan și Weinberg, Cell, 2011, 144, 646-674). Deoarece s-a raportat că PI3K $\gamma$  mediază diferite procese inflamatorii, a fost de asemenea investigat rolul său ca țintă oncologică imună. Un studiu recent a raportat că deficiența PI3K $\gamma$  a suprimat creșterea tumorii în modelele singenice de cancer pulmonar, cancer pancreatic și melanom (LLC, PAN02 și B16). Deficiența sau inhibarea PI3K $\gamma$  a inhibat de asemenea creșterea tumorii într-un model de cancer spontan la sân (Schmid și colab., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Un studiu suplimentar a raportat că deficiența PI3K $\gamma$  ar putea ameliora inflamație și creșterea tumorii la șoarecii care au cancer la colon asociat cu colită, (Gonzalez-Garcia și colab., Gastroenterology, 2010, 138, 1373-1384). Analiza mecanicistă detaliată indică faptul că tumoare infiltrată prin celulele mieloide CD11b<sup>+</sup> poate cauza inflamația protumorigenă la situsurile tumorale și PI3K $\gamma$  în celulele mieloide este critică în medierea semnalizării diferiților chimioatracanți în aducerea celulelor la tumoare (Schmid și colab., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Alte studii sugerează că PI3K $\gamma$  este de asemenea necesară pentru diferențierea celulelor mieloide naive din macrofagii M2 la situsurile tumorale. Macrofagele M2 promovează creșterea tumorii și progresul prin secretarea factorilor imunosupresivi cum ar fi arginaza 1, care evacuează micromediul tumoral de arginină, promovând prin urmare moartea celulei T și inhibarea celulei NK (Schmidt și colab., Cancer Res. 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411; Kaneda și colab., Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstract 3650)).

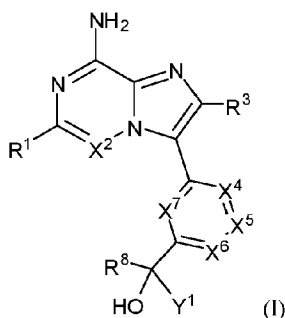
În plus față de rolul său potențial în promovarea micromediului protumorigenic, PI3K $\gamma$  poate juca un rol direct în celulele canceroase. S-a raportat că PI3K $\gamma$  este necesară pentru semnalizarea din herpesvirusurile asociate cu sarcomul Kaposi codificat de vGPCR oncogenă și creșterea tumorii într-un model pe șoarece de sarcom (Martin și colab., Cancer Cell, 2011, 19, 805-813). S-a sugerat de asemenea că PI3K $\gamma$  este necesară pentru creșterea T-ALL (Subramanjam și colab., Cancer Cell, 2012, 21, 459-472), celulelor PDAC și HCC (Falasca și Maffucci, Frontiers in Physiology, 2014, 5, 1-10). Mai mult, într-un studiu al mutațiilor ghidate în cancerul pancreatic, s-a descoperit că gena PI3K $\gamma$  conține al doilea cel mai mare scor de mutație ghidată predictată (R839C) printre setul de gene neidentificate anterior ca ghidate în cancerul pancreatic (Carter și colab., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 582-587).

În final, s-a raportat de asemenea că deficiența PI3K $\gamma$  oferă protecție animalelor experimentale în diferite modele de boli cardiovasculare. Pentru exemple, lipsa de PI3K $\gamma$  ar reduce contracția mușchiului neted acționată de angiotensiune și, prin urmare, ar proteja șoarecii de hipertensiunea indusă de angiotensiune (Vecchione și colab., J. Exp. Med. 2005, 201, 1217-1228). În modelele riguroase pe animale de infarct miocardic, inhibarea PI3K $\gamma$  s-a dovedit o cardioprotecție potentă, reducând dezvoltarea infarctului și conservarea funcționării miocardiale (Doukas și colab., Proc. Natl. Acad. Sci. SUA, 2006, 103, 19866-19871).

Din aceste motive, există o necesitate de a dezvolta noi inhibitori PI3K $\gamma$  care pot fi utilizați pentru tratamentul bolilor cum ar fi cancerul, tulburările autoimune, și inflamatorii și bolile cardiace. Această cerere de brevet este direcționată spre această necesitate și altele.

## REZUMAT

Prezenta invenție se referă la, printre altele, compuși cu Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care membrii constituenți sunt definiți aici.

Prezenta invenție mai furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenție mai furnizează compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic pentru utilizare în metode de inhibare a activității PI3K $\gamma$ .

Prezenta invenție mai furnizează un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu expresia sau activitatea anormală a kinazei PI3K $\gamma$  la un pacient.

Prezenta invenție mai furnizează un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru prepararea unui medicament pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

#### SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 prezintă un tipar XRPD pentru forma cristalină I din exemplul P1.

Figura 2 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru forma cristalină I din exemplul P1.

Figura 3 prezintă rezultatele unui experiment TGA pentru forma cristalină I din exemplul P1.

Figura 4 prezintă un tipar XRPD pentru forma cristalină II din exemplul P2.

Figura 5 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru forma cristalină II din exemplul P2.

Figura 6 prezintă rezultatele unui experiment TGA pentru forma cristalină II din exemplul P2.

Figura 7 prezintă un tipar XRPD pentru forma cristalină III din Exemplu P3.

Figura 8 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru forma cristalină III din exemplul P3.

Figura 9 prezintă rezultatele unui experiment TGA pentru forma cristalină III din exemplul P3.

Figura 10 prezintă un tipar XRPD pentru forma cristalină I din exemplul P4.

Figura 11 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru forma cristalină I din exemplul P4.

Figura 12 prezintă un tipar XRPD pentru forma cristalină I din exemplul P5.

Figura 13 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru forma cristalină I din exemplul P5.

Figura 14 prezintă un tipar XRPD pentru forma cristalină II din exemplul P6.

Figura 15 prezintă rezultatele unui experiment DSC pentru forma cristalină II din exemplul P6.

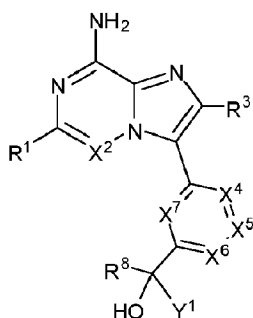
Figura 16A prezintă unitatea cristalină asimetrică a sării acidului bromhidric, solvent metanol din exemplul P7, cu elipsoidele termice trasate la un nivel de probabilitate de 30%.

Figura 16B prezintă o unitate cristalină a sării acidului bromhidric din exemplul P7, cu elipsoidele termice trasate la un nivel de probabilitate de 30%.

#### DESCRIERE DETALIATĂ

##### Compuși

Prezenta cerere de brevet furnizează, printre altele, compuși cu Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora; în care:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>7</sup>;

cu condiția că atunci X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, și X<sup>6</sup> nu sunt toți N;

Y<sup>1</sup> este un haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți Y<sup>2</sup> selectați în mod independent;

R<sup>1</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NOH)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NCN)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, OS(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>,

- $P(O)R^aR^a$ ,  $P(O)(OR^a)(OR^a)$ ,  $B(OR^a)_2$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^1$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- $R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^b)R^a$ ,  $C(=NR^b)NR^aR^a$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^aR^a$ ,  $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ ,  $B(OR^a)_2$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^8$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent; sau oricare doi substituenți  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$ , împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^1$  este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil  $C_{1-4}$ , șialcoxi  $C_{1-4}$ ;
- fiecare  $Y^2$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfinil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonyl  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocicarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonylamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonyl, alchilaminosulfonyl  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonyl, aminosulfonylamino, alchilaminosulfonylamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonylamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;
- fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $NHOR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^b)R^c$ ,  $C(=NR^b)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^b)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^cR^c$ ,  $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ ,  $B(OR^c)_2$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10

membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>b</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>9</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, NHOR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NOH)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NCN)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -P(O)(OR<sup>k</sup>)(OR<sup>k</sup>), B(OR<sup>k</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>9</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

sau doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub> alchi, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub> alchi, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub> alchi-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)(OR<sup>e</sup>), B(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>e</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>f</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, NHOR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NOH)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NCN)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)(OR<sup>g</sup>)(OR<sup>g</sup>), B(OR<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>f</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril

cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>g</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>h</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-akchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NHOR<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(O)OR<sup>m</sup>, OC(O)R<sup>m</sup>, OC(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NHR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)OR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NOH)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NCN)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)R<sup>m</sup>, S(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -P(O)(OR<sup>m</sup>)(OR<sup>m</sup>), B(OR<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>q</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>m</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-akchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>m</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>n</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup> NHOR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>o</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NOH)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NCN)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>n</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent; și

fiecare R<sup>o</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>o</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>7</sup>;

cu condiția că atunci  $X^4$ ,  $X^5$ , și  $X^6$  nu sunt toți N;

$Y^1$  este un haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $Y^2$  selectați în mod independent;

$R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aNR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $OS(O)(=NR^i)R^a$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^aR^a$ ,  $P(O)(OR^a)(OR^a)$ ,  $B(OR^a)_2$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^1$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau

4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D,  $CD_3$ , halo, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi, alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil, haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , OH,  $NO_2$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

$R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi, alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil -,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^aR^a$ ,  $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ ,  $B(OR^a)_2$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^8$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

sau oricare doi substituenți  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$ , împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^1$  este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil  $C_{1-4}$ , și alcoxi  $C_{1-4}$ ;

fiecare  $Y^2$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;

fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

- fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $NHOR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^i)R^c$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^cR^c$ ,  $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ ,  $B(OR^c)_2$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^b$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $NHOR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $C(=NR^i)R^k$ ,  $C(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^kR^k$ ,  $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ ,  $B(OR^k)_2$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^c$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- sau doi substituenți  $R^c$ , împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $NHOR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $C(=NR^i)R^e$ ,  $C(=NR^i)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ ,  $NR^eS(O)R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^eR^e$ ,  $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ ,  $B(OR^e)_2$ , și  $S(O)_2NR^eR^e$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^d$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^f$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^e$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^e$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^f$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^f$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^g$ ,  $SR^g$ ,  $NHOR^g$ ,  $C(O)R^g$ ,  $C(O)NR^gR^g$ ,  $C(O)OR^g$ ,  $OC(O)R^g$ ,  $OC(O)NR^gR^g$ ,  $NR^gR^g$ ,  $NR^gC(O)R^g$ ,  $NR^gC(O)OR^g$ ,  $NR^gC(O)NR^gR^g$ ,  $C(=NR^i)R^g$ ,  $C(=NR^i)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ ,  $NR^gS(O)R^g$ ,  $NR^gS(O)_2R^g$ ,  $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ ,  $S(O)R^g$ ,  $S(O)NR^gR^g$ ,  $S(O)_2R^g$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^gR^g$ ,  $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ ,  $B(OR^g)_2$ , și

$S(O)_2NR^gR^g$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^f$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

5 fiecare  $R^g$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^g$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

10 fiecare  $R^h$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;

20 fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;

25 fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^m$ ,  $SR^m$ ,  $NHOR^m$ ,  $C(O)R^m$ ,  $C(O)NR^mR^m$ ,  $C(O)OR^m$ ,  $OC(O)R^m$ ,  $OC(O)NR^mR^m$ ,  $NHR^m$ ,  $NR^mR^m$ ,  $NR^mC(O)R^m$ ,  $NR^mC(O)OR^m$ ,  $NR^mC(O)NR^mR^m$ ,  $C(=NR^i)R^m$ ,  $C(=NR^i)NR^mR^m$ ,  $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$ ,  $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$ ,  $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$ ,  $NR^mS(O)R^m$ ,  $NR^mS(O)_2R^m$ ,  $NR^mS(O)_2NR^mR^m$ ,  $S(O)R^m$ ,  $S(O)NR^mR^m$ ,  $S(O)_2R^m$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^mR^m$ ,  $-P(O)(OR^m)(OR^m)$ ,  $B(OR^m)_2$ , și  $S(O)_2NR^mR^m$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^q$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;

40 fiecare  $R^m$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^m$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;

45 fiecare  $R^n$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $C(=NR^i)R^o$ ,  $C(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ ,  $NR^oS(O)R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^n$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent; și

50 fiecare  $R^o$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^o$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

60

cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>o</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări:

- 5 X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;  
X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;  
X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;  
X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;  
X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>7</sup>;
- 10 cu condiția că atunci X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, și X<sup>6</sup> nu sunt toți N;  
Y<sup>1</sup> este un haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți Y<sup>2</sup> selectați în mod independent;  
R<sup>1</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NOH)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NCN)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, OS(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>1</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;
- 25 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, CD<sub>3</sub>, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, OH, NO<sub>2</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 40 R<sup>8</sup> este selectat dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, NO<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;
- 45 sau oricare doi substituenți R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup>, împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;
- 50 sau Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;
- 55 fiecare R<sup>1</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil C<sub>1-4</sub>, și alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 60 fiecare Y<sup>2</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-</sub>

6)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil)aminocarbonilamino;

fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, NHOR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NOH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -P(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>c</sup>), B(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>b</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>9</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, NHOR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NOH)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NCN)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -P(O)(OR<sup>k</sup>)(OR<sup>k</sup>), B(OR<sup>k</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>9</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)(OR<sup>e</sup>), B(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>e</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

- fiecare  $R^f$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^g$ ,  $SR^g$ ,  $NHOR^g$ ,  $C(O)R^g$ ,  $C(O)NR^gR^g$ ,  $C(O)OR^g$ ,  $OC(O)R^g$ ,  $OC(O)NR^gR^g$ ,  $NR^gR^g$ ,  $NR^gC(O)R^g$ ,  $NR^gC(O)OR^g$ ,  $NR^gC(O)NR^gR^g$ ,  $C(=NR^i)R^g$ ,  $C(=NR^i)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ ,  $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ ,  $NR^gS(O)R^g$ ,  $NR^gS(O)_2R^g$ ,  $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ ,  $S(O)R^g$ ,  $S(O)NR^gR^g$ ,  $S(O)_2R^g$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^gR^g$ ,  $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ ,  $B(OR^g)_2$ , și  $S(O)_2NR^gR^g$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^f$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^g$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^g$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^h$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocicarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;
- fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^m$ ,  $SR^m$ ,  $NHOR^m$ ,  $C(O)R^m$ ,  $C(O)NR^mR^m$ ,  $C(O)OR^m$ ,  $OC(O)R^m$ ,  $OC(O)NR^mR^m$ ,  $NHR^m$ ,  $NR^mR^m$ ,  $NR^mC(O)R^m$ ,  $NR^mC(O)OR^m$ ,  $NR^mC(O)NR^mR^m$ ,  $C(=NR^i)R^m$ ,  $C(=NR^i)NR^mR^m$ ,  $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$ ,  $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$ ,  $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$ ,  $NR^mS(O)R^m$ ,  $NR^mS(O)_2R^m$ ,  $NR^mS(O)_2NR^mR^m$ ,  $S(O)R^m$ ,  $S(O)NR^mR^m$ ,  $S(O)_2R^m$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^mR^m$ ,  $-P(O)(OR^m)(OR^m)$ ,  $B(OR^m)_2$ , și  $S(O)_2NR^mR^m$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^q$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^m$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^m$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^n$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $C(=NR^i)R^o$ ,  $C(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ ,  $NR^oS(O)R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri,

fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>n</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent; și

fiecare R<sup>o</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>o</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>7</sup>;

cu condiția că atunci X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, și X<sup>6</sup> nu sunt toți N;

Y<sup>1</sup> este un haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți Y<sup>2</sup> selectați în mod independent;

R<sup>1</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NOH)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NCN)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, OS(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sup>1-6</sup>- ai R<sup>1</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

R<sup>8</sup> este selectat dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, NO<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;

sau oricare doi substituenți R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup>, împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

sau Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>i</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil C<sub>1-4</sub>, și alcoxi C<sub>1-4</sub>;

- fiecare  $Y^2$  este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;
- 10 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, Haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;
- 15 fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, NHOR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NOH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -P(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>c</sup>), B(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>b</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 20 fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, NHOR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NOH)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NCN)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -P(O)(OR<sup>k</sup>)(OR<sup>k</sup>), B(OR<sup>k</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>g</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 30 fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 40 fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)(OR<sup>e</sup>), B(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;
- 50
- 55
- 60

- fiecare  $R^e$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^e$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^f$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^f$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, NHOR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NOH)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NCN)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)(OR<sup>g</sup>)(OR<sup>g</sup>), B(OR<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^f$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^g$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^g$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^h$  este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocixarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;
- fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NHOR<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(O)OR<sup>m</sup>, OC(O)R<sup>m</sup>, OC(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NHR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)OR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NOH)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NCN)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)R<sup>m</sup>, S(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -P(O)(OR<sup>m</sup>)(OR<sup>m</sup>), B(OR<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^q$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;
- fiecare  $R^m$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^m$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;

5 fiecare  $R^n$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $C(=NR^i)R^o$ ,  $C(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ ,  $NR^oS(O)R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^n$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent; și

15 fiecare  $R^o$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^o$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent.

În unele realizări:

20  $X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este N sau  $CR^4$ ;

$X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este N sau  $CR^7$ ;

25 cu condiția că atunci  $X^4$ ,  $X^5$ , și  $X^6$  nu sunt toți N;

$Y^1$  este un haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $Y^2$  selectați în mod independent;

30  $R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aNR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $OS(O)(=NR^i)R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^1$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

40  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectate în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , OH,  $NO_2$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

55  $R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil

- C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;  
sau oricare doi substituenți R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup>, împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;  
sau Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;  
fiecare R<sup>1</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil C<sub>1-4</sub>, și alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 10 fiecare Y<sup>2</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;
- 15 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;
- 20 fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, NHOR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NOH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>b</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 30 fiecare R<sup>9</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, NHOR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NOH)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NCN)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>9</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;
- 40 fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 50 sau doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 55 fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- 60

- C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;
- 5 fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>e</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;
- 10 fiecare R<sup>f</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, NHOR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NOH)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NCN)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>f</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 15 fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>g</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;
- 20 fiecare R<sup>h</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;
- 30 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;
- 45 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NHOR<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(O)OR<sup>m</sup>, OC(O)R<sup>m</sup>, OC(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NHR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)OR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NOH)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NCN)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)R<sup>m</sup>, S(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>q</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent;
- 50
- 55
- 60

fiecare  $R^m$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^m$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^n$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $C(=NR^i)R^o$ ,  $C(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ ,  $NR^oS(O)R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^n$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent; și

fiecare  $R^o$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^o$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent.

În unele realizări:

$X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este N sau  $CR^4$ ;

$X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este N sau  $CR^7$ ;

cu condiția că atunci  $X^4$ ,  $X^5$ , și  $X^6$  nu sunt toți N;

$Y^1$  este un haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl;

$R^1$  este selectat în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aNR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^1$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , OH,  $NO_2$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , Haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

$R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,

- C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;
- sau Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;
- fiecare R<sup>i</sup> este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil C<sub>1-4</sub>, și alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub> și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub> ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;
- fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, NHOR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NOH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>b</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- fiecare R<sup>9</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, NHOR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>k</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NOH)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NCN)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>9</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;
- fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub> și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub> ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- sau doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;
- fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare  $R^e$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ ;

- 5 fiecare  $R^h$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfinil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocixarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil

- 10  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino; și
- 15 fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ .

În unele realizări:

$X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este N sau  $CR^4$ ;

- 20  $X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este N sau  $CR^7$ ;

cu condiția că atunci  $X^4$ ,  $X^5$ , și  $X^6$  nu sunt toți N;

- 25  $Y^1$  este un haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $Y^2$  selectați în mod independent;

- $R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aNR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $OS(O)(=NR^i)R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ ,
- 30 cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^1$  sunt fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

- $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectat în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , OH,  $NO_2$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfinil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocixarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;
- 40

- $R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^8$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;
- 55
- 60

sau oricare doi substituenți  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$ , împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^i$  este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil  $C_{1-4}$ , și alcoxi  $C_{1-4}$ ;

fiecare  $Y^2$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;

fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $NHOR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^i)R^c$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^b$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $NHOR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $C(=NR^i)R^k$ ,  $C(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^c$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $NHOR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $C(=NR^i)R^e$ ,  $C(=NR^i)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ ,  $NR^eS(O)R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ , și  $S(O)_2NR^eR^e$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri,

heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

5 fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>e</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

10 fiecare R<sup>f</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, NHOR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NOH)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NCN)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>f</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

15 fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>g</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

20 fiecare R<sup>h</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>-, HO-alchil C<sub>1-6</sub>-, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, alcoxi C<sub>1-6</sub>-, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>-, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>-, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>-, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>-, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>-, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>-, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>-, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>-, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>-, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

30 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

45 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NHOR<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(O)OR<sup>m</sup>, OC(O)R<sup>m</sup>, OC(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NHR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>(O)OR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NOH)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NCN)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)R<sup>m</sup>, S(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>q</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent;

55 fiecare R<sup>m</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril

cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ - și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ - ai  $R^m$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^n$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, CN,  $NO_2$ ,  $OR^o$ ,  $SR^o$ ,  $NHOR^o$ ,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)NR^oR^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $OC(O)NR^oR^o$ ,  $NR^oR^o$ ,  $NR^oC(O)R^o$ ,  $NR^oC(O)OR^o$ ,  $NR^oC(O)NR^oR^o$ ,  $C(=NR^i)R^o$ ,  $C(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ ,  $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ ,  $NR^oS(O)R^o$ ,  $NR^oS(O)_2R^o$ ,  $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ ,  $S(O)R^o$ ,  $S(O)NR^oR^o$ ,  $S(O)_2R^o$ , și  $S(O)_2NR^oR^o$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ - ai  $R^n$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent; și

fiecare  $R^o$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ - și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ - ai  $R^o$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent.

În unele realizări:

$X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este N sau  $CR^4$ ;

$X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este N sau  $CR^7$ ;

cu condiția că atunci  $X^4$ ,  $X^5$ , și  $X^6$  nu sunt toți N;

$Y^1$  este un haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl;

$R^1$  este selectat în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aNR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ - ai  $R^1$  sunt fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , OH,  $NO_2$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxicarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ - ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

$R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ -, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ -, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ - ai  $R^8$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^i$  este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil  $C_{1-4}$ , și alcoxi  $C_{1-4}$ ;

- 5 fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

- 15 fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $NHOR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^i)R^c$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^b$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

- 25 fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $NHOR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $C(=NR^i)R^k$ ,  $C(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^a$  selectați în mod independent;

- 35 fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^c$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

- 40 fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $NHOR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $C(=NR^i)R^e$ ,  $C(=NR^i)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ ,  $NR^eS(O)R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ , și  $S(O)_2NR^eR^e$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^d$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^f$  selectați în mod independent;

- 55 fiecare  $R^e$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ ;

- 60 fiecare  $R^h$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ ,

- alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino; și
- 5 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-.
- 10 În unele realizări, X<sup>2</sup> este N.  
În unele realizări, X<sup>2</sup> este CR<sup>2</sup>.  
În unele realizări, R<sup>2</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>2</sup> este selectat dintre H, D, și alchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>2</sup> este H.
- 15 În unele realizări, X<sup>2</sup> este N sau CH.  
În unele realizări, R<sup>3</sup> este H sau D.  
În unele realizări, R<sup>3</sup> este H.  
În unele realizări, X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>.  
În unele realizări, R<sup>4</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.
- 20 În unele realizări, R<sup>4</sup> este selectat dintre H, D, halo și alchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>4</sup> este selectat dintre H, D, fluoro, metil, și CD<sub>3</sub>.  
În unele realizări, R<sup>4</sup> este selectat dintre H, fluoro, metil, și CD<sub>3</sub>.  
În unele realizări, R<sup>4</sup> este selectat dintre H, fluoro, și metil.
- 25 În unele realizări, X<sup>4</sup> este N.  
În unele realizări, X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup>.  
În unele realizări, R<sup>5</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>5</sup> este selectat dintre H, D, și alchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>5</sup> este H.
- 30 În unele realizări, X<sup>5</sup> este N.  
În unele realizări, X<sup>5</sup> este N sau CH.  
În unele realizări, X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>.  
În unele realizări, R<sup>6</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.
- 35 În unele realizări, R<sup>6</sup> este selectat dintre H, D, și halo.  
În unele realizări, R<sup>6</sup> este selectat dintre H și halo.  
În unele realizări, R<sup>6</sup> este selectat dintre H și fluoro.  
În unele realizări, X<sup>6</sup> este N.
- 40 În unele realizări, X<sup>7</sup> este CR<sup>7</sup>.  
În unele realizări, R<sup>7</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>7</sup> este selectat dintre H, D, și alchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>7</sup> este H.
- 45 În unele realizări, X<sup>7</sup> este N.  
În unele realizări, X<sup>7</sup> este N sau CH.  
În unele realizări, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxil C<sub>1-6</sub>, CN, OR<sup>a</sup>, și SR<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub> și haloalcoxil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent.
- 50 În unele realizări, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, CN, alchil C<sub>1-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.  
În unele realizări, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>.
- 55 În unele realizări, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, și R<sup>7</sup> sunt fiecare H.  
În unele realizări, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, și R<sup>7</sup> sunt fiecare H.  
În unele realizări, oricare doi substituenți R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, și R<sup>6</sup>, împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent.
- 60 În unele realizări, R<sup>1</sup> este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,  $OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , și  $C(O)OR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituente  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil cu 3-6 membri, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 5-6 membri,  $C(O)NR^aR^a$ , și  $C(O)OR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil cu 3-6 membri, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, heteroaril cu 5-6 membri,  $C(O)NR^aR^a$ , și  $C(O)OR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , fenil, și heteroaril cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil, în care fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil, în care fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil, în care fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , izoxazol-5-ilmetil, tetrahidrofuran-3-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, 5,6-dihidro-4H-pirolol[1,2-b]pirazol-3-il, în care respectivii izoxazol-5-ilmetil, tetrahidrofuran-3-il, și tetrahidro-2H-piran-4-il sunt fiecare opțional substituiți cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre metil, trifluorometil, și ciclopropil, și în care respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil, în care fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil și respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil, în care fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil și respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil, în care fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , izoxazol-5-ilmetil, tetrahidrofuran-3-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, 5,6-dihidro-4H-pirolol[1,2-b]pirazol-3-il, în care respectivii izoxazol-5-ilmetil, tetrahidrofuran-3-il, și tetrahidro-2H-piran-4-il sunt fiecare opțional substituiți cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre metil, trifluorometil, și ciclopropil, și în care respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, ciclopropil, tiazol-5-il, tiazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, oxazol-5-il, pirimidin-5-il, piridin-3-il, piridin-4-il, izoxazol-5-il, 1,2,4-triazol-1-il, și piperidin-1-il, în care fenil, tiazol-5-il, tiazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, oxazol-5-il, pirimidin-5-il, piridin-3-il, piridin-4-il, izoxazol-5-il, 1,2,4-triazol-1-il, și piperidin-1-il sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil și respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, tiazol-5-il, tiazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, oxazol-5-il, pirimidin-5-il, piridin-3-il, piridin-4-il, izoxazol-5-il, și 1,2,4-triazol-1-il, în care fenil, tiazol-5-il, tiazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, oxazol-5-il, pirimidin-5-il, piridin-3-il, piridin-4-il, izoxazol-5-il, și 1,2,4-triazol-1-il sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil și respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)NHCH_3$ ,  $C(O)NHCH_2$ -(3-metilizoxazol-5-il),  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ , 4-fluorobenzamidă-3-il, 2-ciclopropiltiazol-5-il, 5-metoxitiazol-2-il, 2-(hidroximetil)piridin-4-il, 1-(metild<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il, 2-metiloxazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-3-il, 2-metoxipiridin-3-il, 2-metiltiazol-5-il, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-il, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1-metil-1H-pirazol-4-il, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1H-pirazol-4-il, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-3-il, 6-(hidroximetil)piridin-3-il, 3-metil-1H-pirazol-4-il, 3-metilizoxazol-5-il, 1H-1,2,4-triazol-1-il, 4-cianopiperidin-1-il, 4-hidroxipiperidin-1-il, 1-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il, oxazol-5-il, 1-(hidroximetil)cicloprop-2-il, 1-(etoxicarbonil)cicloprop-2-il, 1-(N-metilaminocarbonil)cicloprop-2-il, 1-(4-metilpiperazin-1-il)cicloprop-2-il, și 1-(N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil)cicloprop-2-il.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)NHCH_3$ ,  $C(O)NHCH_2$ -(3-metilizoxazol-5-il),  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ , 4-fluorobenzamidă-3-il, 2-ciclopropiltiazol-5-il, 5-metoxitiazol-2-il, 2-(hidroximetil)piridin-4-il, 1-(metild<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il, 2-metiloxazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-3-il, 2-metoxipiridin-3-il, 2-metiltiazol-5-il, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-il, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1-metil-1H-pirazol-4-il, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1H-pirazol-4-il, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-3-il, 6-(hidroximetil)piridin-3-il, 3-metil-1H-pirazol-4-il, 3-metilizoxazol-5-il, 1H-1,2,4-triazol-1-il, 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il, 2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il, 4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il, și 5,6-dihidro-4H-pirol[1,2-b]pirazol-3-il.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)NHCH_3$ ,  $C(O)NHCH_2$ -(3-metilizoxazol-5-il),  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ , 4-fluorobenzamidă-3-il, 2-ciclopropiltiazol-5-il, 5-metoxitiazol-2-il, 2-(hidroximetil)piridin-4-il, 1-(metild<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il, 2-metiloxazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-3-il, 2-metoxipiridin-3-il, 2-metiltiazol-5-il, 3-fluoro-2-metilpiridin-4-il, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1-metil-1H-pirazol-4-il, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1H-pirazol-4-il, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-3-il, 6-(hidroximetil)piridin-3-il, 3-metil-1H-pirazol-4-il, 3-metilizoxazol-5-il, și 1H-1,2,4-triazol-1-il.

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ , și  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ .

În unele realizări,  $R^1$  este  $CF_3$ .

În unele realizări,  $R^1$  este  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este F, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $Y^2$  selectați în mod independent.

În unele realizări,  $Y^1$  este selectat dintre  $CF_3$ ,  $CCl_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CCl_2H$ ,  $CF_2Y^2$ ,  $CCl_2Y^2$ ,  $CFH_2$ ,  $CClH_2$ ,  $CFHY^2$ ,  $CClHY^2$ ,  $CF(Y^2)_2$  și  $CCl(Y^2)_2$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este selectat dintre  $CF_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_2Y^2$ ,  $CFH_2$ ,  $CFHY^2$ , și  $CF(Y^2)_2$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este F.

În unele realizări,  $Y^1$  este haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este Cl.

În unele realizări,  $Y^1$  este selectat dintre  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , și  $CF_2CF_3$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este  $CF_3$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este  $CH_2F$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este  $CHF_2$ .

În unele realizări,  $Y^1$  este  $CF_2CF_3$ .

În unele realizări,  $Y^2$  este selectat dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , și haloalchil  $C_{1-6}$ .

În unele realizări,  $Y^2$  este selectat dintre halo și haloalchil  $C_{1-6}$ .

În unele realizări, cel puțin unul dintre  $R^1$  și  $Y^1$  este  $CF_3$ .

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ , și  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ , și  $Y^1$  este selectat dintre  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , și  $CF_2CF_3$ .

În unele realizări,  $R^1$  este selectat dintre H, metil, și  $CF_3$ , și  $Y^1$  este selectat dintre  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , și  $CF_2CF_3$ .

În unele realizări,  $R^1$  este  $CF_3$  și  $Y^1$  este selectat dintre  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , și  $CF_2CF_3$ .

În unele realizări,  $R^1$  este  $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$  și  $Y^1$  este selectat dintre  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , și  $CF_2CF_3$ .

În unele realizări,  $R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și  $C(O)NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ ,

haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, și C(O)NH<sub>2</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, și C(O)NH<sub>2</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, și heteroaril cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-6</sub>, și heteroaril cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, hidroximetil, etil, 1-hidroxietyl, 2-hidroxietyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, 1-hidroxipropil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, ciclopropil, 1-metil-1H-tetrazol-5-il, și aminocarbonil.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, hidroximetil, etil, 1-hidroxietyl, 2-hidroxietyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, 1-hidroxipropil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5-il.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, etil, 2-hidroxietyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, ciclopropil, 1-metil-1H-tetrazol-5-il, și aminocarbonil.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, etil, 2-hidroxietyl, 2-aminoetyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5-il.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, hidroximetil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, ciclopropil, 1-metil-1H-tetrazol-5-il, și amino carbonil.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, hidroximetil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5-il.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, ciclopropil, 1-metil-1H-tetrazol-5-il, și aminocarbonil.

În unele realizări, R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etyl, 2-(N-{tetrahidro-2H-piran-4-il}amino)etyl, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5-il.

În unele realizări, Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți halo selectați în mod independent.

În unele realizări, Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre Cl și F.

În unele realizări, Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre Cl și F.

În unele realizări, Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare 2-fluorociclopentil.

În unele realizări, fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, fenil-alchil  $C_{1-3-}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-3-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-3-}$ , heterocicloalchil cu 4-6 membri-alchil  $C_{1-3-}$ ,  $CN$ ,  $OR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, fenil-alchil  $C_{1-3-}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-3-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-3-}$ , și heterocicloalchil cu 4-6 membri-alchil  $C_{1-3-}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri,  $OR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ , și  $NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ ,  $CN$ ,  $OR^k$ , și  $NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$  al  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ ,  $CN$ ,  $OR^k$ , și  $NR^kR^k$ , în care alchilul  $C_{1-6}$  al  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, sau 2 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ ,  $OR^k$ , și  $NR^kR^k$ .

În unele realizări, fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre metil, OH, N-metilamino, și N-(tetrahidropiran-4-il)amino.

În unele realizări, fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil.

În unele realizări, fiecare  $R^a$  este H.

În unele realizări, fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,  $OR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, 4-6 membri heterocicloalchil,  $OR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ , și  $NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, și heterocicloalchil cu 4-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ ,  $OR^c$ , și  $C(O)NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$  și cicloalchil  $C_{3-6}$  sunt fiecare substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent dintre D, alchil  $C_{1-6}$  și OH; și fiecare grupare  $R^c$  este selectată în mod independent dintre H și alchil  $C_{1-6}$ .

În unele realizări, fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre fluoro, metil,  $CD_3$ , hidroximetil, metoxi,  $C(O)NH_2$ , ciclopropil, și 3-metilizoxazol-5-il.

În unele realizări:

fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-4-}$ ,

cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>- ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit

- 5 opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;  
 fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-3</sub>-, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-3</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent; și  
 15 fiecare R<sup>f</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino.

- În unele realizări, fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub> și haloalchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent; și fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, OH, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino.

- În unele realizări, fiecare grupare R<sup>c</sup> este selectată în mod independent dintre H și alchil C<sub>1-6</sub>; și fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, alchil C<sub>1-6</sub> și OH.

- În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent.

- În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent.

- În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent.

- În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent dintre D și alchil C<sub>1-6</sub>.

- În unele realizări, doi substituenți R<sup>c</sup>, împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 5 sau cu 6 membri substituită opțional cu metil.

- În unele realizări:  
 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>- ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

- 55 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-3</sub>-, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino,

alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-3}$ - ai  $R^q$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^n$  selectați în mod independent; și fiecare  $R^n$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino.

În unele realizări:

fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-4}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-4}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-4}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-4}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-4}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-4}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-4}$ - ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent; și

fiecare  $R^q$  este selectat în mod independent halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , OH, CN, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil.

În unele realizări, fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri, în care alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1 sau 2 grupări alchil  $C_{1-6}$  selectate în mod independent.

În unele realizări:

$X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este N sau  $CR^4$ ;

$X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este N sau  $CR^7$ ;

$Y^1$  este haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halogen este F;

$R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,  $OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , CN,  $OR^a$ , și  $SR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , și haloalchil  $C_{1-6}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

$R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 grupări  $R^9$  selectate în mod independent;

fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , CN,  $OR^k$ , și  $NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$  al  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,  $OR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil

C<sub>2-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil substituent, și haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub> și haloalchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-3-</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-3-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-3</sub>;

fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4-</sub>;

fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino.

În unele realizări:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este CR<sup>5</sup> sau N;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este CR<sup>7</sup>;

Y<sup>1</sup> este un haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halogen este selectat dintre F, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți Y<sup>2</sup> selectați în mod independent;

R<sup>1</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, și C(O)OR<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri-alchil C<sub>1-6-</sub> ai R<sup>1</sup> sunt fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub> și haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub> și haloalchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

sau Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup> formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent; și

R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri, heteroaril cu C<sub>5-10</sub> membri-alchil C<sub>1-6-</sub> ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

În unele realizări:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este CH sau N;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este CH;

Y<sup>1</sup> este CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CFHY<sup>2</sup> sau CF(Y<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

Y<sup>2</sup> este D sau alchil C<sub>1-6</sub>;

- $R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , și  $C(O)OR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- 5 sau  $Y^1$  și  $R^8$  formează o grupare heterocicloalchil cicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;
- $R^2$  este H;
- $R^3$  este H;
- $R^4$  este H sau halo;
- 10  $R^6$  este H sau halo; și
- $R^8$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^8$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent.
- 15 În unele realizări:
- $X^2$  este N sau  $CR^2$ ;
- $X^4$  este  $CR^4$ ;
- $X^5$  este N sau  $CR^5$ ;
- $X^6$  este N sau  $CR^6$ ;
- 20  $X^7$  este  $CR^7$ ;
- în care 0 sau 1 dintre  $X^5$  și  $X^6$  sunt N;
- $R^2$  este H, halo, CN, alchil  $C_{1-6}$ , sau haloalchil  $C_{1-6}$ ;
- $R^3$  este H, halo, CN, alchil  $C_{1-6}$ , sau haloalchil  $C_{1-6}$ ;
- $R^4$  este H, halo, CN, alchil  $C_{1-6}$ , sau haloalchil  $C_{1-6}$ ;
- 25  $R^5$  este H, halo, CN, alchil  $C_{1-6}$ , sau haloalchil  $C_{1-6}$ ;
- $R^6$  este H, halo, CN, alchil  $C_{1-6}$ , sau haloalchil  $C_{1-6}$ ;
- $R^7$  este H, halo, CN, alchil  $C_{1-6}$ , sau haloalchil  $C_{1-6}$ ;
- $R^1$  este selectat dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,  $OR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- $Y^1$  este haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halo este selectat în mod independent dintre Cl și F;
- 35  $R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent; sau
- 40  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre Cl și F;
- fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, fenil-alchil  $C_{1-3}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-3}$ ,
- 45 heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-6 membri-alchil  $C_{1-3}$ , CN,  $OR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-6 membri, fenil-alchil  $C_{1-3}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ -alchil  $C_{1-3}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-6 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;
- 50 fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, cicloalchil  $C_{3-7}$ , heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil  $C_{1-3}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri-alchil -, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;
- 55 fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri,
- 60  $OR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil

C<sub>2-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

5 fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-3-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6-</sub> ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau

15 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;  
fiecare R<sup>f</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

20 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4-</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4-</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4-</sub> ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

30 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-3-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-3-</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6-</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6-</sub>, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6-</sub> ai R<sup>q</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent; și

45 fiecare R<sup>n</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfinil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino.

În unele realizări:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>;

55 X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este CR<sup>7</sup>;

în care 0 sau 1 dintre X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt N;

R<sup>2</sup> este H;

60 R<sup>3</sup> este H;

R<sup>4</sup> este H, halo, sau alchil C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> este H;

R<sup>6</sup> este H sau halo;

R<sup>7</sup> este H;

5 R<sup>1</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, și C(O)OR<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, și heteroaril cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

Y<sup>1</sup> este haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halo este F;

10 R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent; sau

Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, sau 6 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 F;

15 fiecare R<sup>9</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, CN, OR<sup>k</sup>, și NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub> al R<sup>9</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>a</sup> selectați în mod independent;

20 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil-alchil C<sub>1-3</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

25 fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, OR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

30 fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub> și haloalchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, OH, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino;

35 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub> ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>a</sup> selectați în mod independent; și

40 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, OH, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil.

În unele realizări:

45 X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este CR<sup>7</sup>;

50 în care 0 sau 1 dintre X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt N;

R<sup>2</sup> este H;

R<sup>3</sup> este H;

R<sup>4</sup> este H, halo, sau alchil C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> este H;

55 R<sup>6</sup> este H sau halo;

R<sup>7</sup> este H;

60 R<sup>1</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil; în care respectivii alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

Y<sup>1</sup> este haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halo este F;

$R^8$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, în care alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , și heteroaril cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent; sau

$Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, sau 6 membri care este substituită opțional cu un F;

fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ ,  $OR^k$ , și  $NR^kR^k$ ;

fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil și respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH;

fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ ,  $OR^c$ , și  $C(O)NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$  și cicloalchil  $C_{3-6}$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare grupare  $R^c$  este selectată în mod independent dintre H și alchil  $C_{1-6}$ ;

fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre D, alchil  $C_{1-6}$  și OH; și

fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri, în care alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1 sau 2 grupări alchil  $C_{1-6}$  selectate în mod independent.

În unele realizări:

$X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este  $CR^4$ ;

$X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este  $CR^7$ ;

în care 0 sau 1 dintre  $X^5$  și  $X^6$  sunt N;

$R^2$  este H;

$R^3$  este H;

$R^4$  este H, F, sau metil;

$R^5$  este H;

$R^6$  este H sau F;

$R^7$  este H;

$Y^1$  este  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , sau  $CF_2CF_3$ ;

$R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil, în care fenil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, și 1,2,4-triazolil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

$R^8$  este selectat dintre H, metil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etil, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etil, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5-il;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel 2-fluorociclopentil;

fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, metil, 2-hidroxi-2-metilpropil, și (3-metilizoxazol-5-il)metil; și

fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre fluoro, metil,  $CD_3$ , hidroximetil, metoxi,  $C(O)NH_2$ , și ciclopropil.

În unele realizări:

$X^2$  este N sau  $CR^2$ ;

$X^4$  este  $CR^4$ ;

$X^5$  este N sau  $CR^5$ ;

$X^6$  este N sau  $CR^6$ ;

$X^7$  este  $CR^7$ ;

în care 0 sau 1 dintre  $X^5$  și  $X^6$  sunt N;

$R^2$  este H;

$R^3$  este H;

$R^4$  este H, F, sau metil;

$R^5$  este H;

$R^6$  este H sau F;

$R^7$  este H;

$Y^1$  este  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , sau  $CF_2CF_3$ ;

$R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, tiazol-5-il, tiazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, oxazol-5-il, pirimidin-5-il, piridin-3-il, piridin-4-il, izoxazol-5-il, și 1,2,4-triazol-1-il, în care fenil, tiazol-5-il, tiazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, oxazol-5-il, pirimidin-5-il, piridin-3-il, piridin-4-il, izoxazol-5-il, și 1,2,4-triazol-1-il sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

R<sup>8</sup> este selectat dintre H, metil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etil, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etil, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5-il;

sau Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează un inel 2-fluorociclopentil;

5 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, metil, 2-hidroxi-2-metilpropil, și (3-metilizoxazol-5-il)metil; și

fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre fluoro, metil, CD<sub>3</sub>, hidroximetil, metoxi, C(O)NH<sub>2</sub>, și ciclopropil.

În unele realizări:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

10 X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este CR<sup>7</sup>;

în care 0 sau 1 dintre X<sup>5</sup> și X<sup>6</sup> sunt N;

15 R<sup>2</sup> este H;

R<sup>3</sup> este H;

R<sup>4</sup> este H, halo, sau alchil C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> este H;

R<sup>6</sup> este H sau halo;

20 R<sup>7</sup> este H;

R<sup>1</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil cu 3-6 membri, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 5-6 membri, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, și C(O)OR<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil cu 3-6 membri, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

25 Y<sup>1</sup> este haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halo este F;

R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent; sau

30 Y<sup>1</sup> și R<sup>8</sup>, împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, sau 6 membri care este substituită opțional cu 1 sau 2 F;

fiecare R<sup>9</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, CN, OR<sup>k</sup>, și NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, în care alchilul C<sub>1-6</sub> al R<sup>9</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

35 fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

40 fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, OR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

45 fiecare R<sup>c</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, și haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub> și haloalchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, OH, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino;

50 fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-4</sub>-, C<sub>3-7</sub> cicloalchil-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-4</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-4</sub>- ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent; și

55 fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent halo, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, OH, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil.

60

În unele realizări:

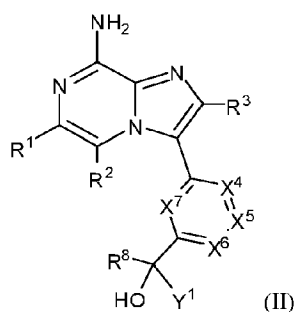
- $X^2$  este N sau  $CR^2$ ;  
 $X^4$  este  $CR^4$ ;  
 $X^5$  este N sau  $CR^5$ ;  
 5  $X^6$  este N sau  $CR^6$ ;  
 $X^7$  este  $CR^7$ ;  
 în care 0 sau 1 dintre  $X^5$  și  $X^6$  sunt N;  
 $R^2$  este H;  
 $R^3$  este H;  
 10  $R^4$  este H, halo, sau alchil  $C_{1-6}$ ;  
 $R^5$  este H;  
 $R^6$  este H sau halo;  
 $R^7$  este H;  
 $R^1$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil; în care respectivul alchil  $C_{1-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;  
 $Y^1$  este haloalchil  $C_{1-6}$ , în care fiecare halo este F;  
 20  $R^8$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , heteroaril cu 5-6 membri, în care alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ , și heteroaril cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent; sau  
 $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașate, formează o grupare cicloalchil cu 4, 5, sau 6 membri care este substituită opțional cu un F;  
 25 fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre alchil  $C_{1-6}$ ,  $OR^k$ , și  $NR^kR^k$ ;  
 fiecare  $R^a$  este selectat dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , și izoxazol-5-ilmetil; în care respectivul izoxazol-5-ilmetil este substituit cu metil și respectivul alchil  $C_{1-6}$  este substituit opțional cu OH;  
 fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-6}$ ,  $OR^c$ , și  $C(O)NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$  și cicloalchil  $C_{3-6}$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;  
 30 fiecare grupare  $R^c$  este selectată în mod independent dintre H și alchil  $C_{1-6}$ ;  
 fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre D, alchil  $C_{1-6}$  și OH; și  
 fiecare  $R^k$  este selectat în mod independent dintre H, alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri, în care Alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-7}$ , și heterocicloalchil cu 4-7 membri ai  $R^k$  este fiecare substituit opțional cu 1 sau 2 grupări alchil  $C_{1-6}$  selectate în mod independent.  
 35

În unele realizări:

- $X^2$  este N sau  $CR^2$ ;  
 $X^4$  este  $CR^4$ ;  
 $X^5$  este N sau  $CR^5$ ;  
 40  $X^6$  este N sau  $CR^6$ ;  
 $X^7$  este  $CR^7$ ;  
 în care 0 sau 1 dintre  $X^5$  și  $X^6$  sunt N;  
 $R^2$  este H;  
 $R^3$  este H;  
 45  $R^4$  este H, F, metil, sau  $CD_3$ ;  
 $R^5$  este H;  
 $R^6$  este H sau F;  
 $R^7$  este H;  
 $Y^1$  este  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , sau  $CF_2CF_3$ ;  
 50  $R^1$  este selectat dintre H, metil,  $CF_3$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ , fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil, în care fenil, ciclopropil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, pirimidinil, piridinil, izoxazolil, 1,2,4-triazolil, și piperidinil sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;  
 $R^8$  este selectat dintre H, metil, hidroximetil, etil, 2-hidroxietyl, 2-(N-metilamino)etil, 2-(N-{tetrahydro-2H-piran-4-il}amino)etil, ciclopropil, și 1-metil-1H-tetrazol-5il;  
 55 sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașate, formează un inel 2-fluorociclopentil;  
 fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, metil, 2-hidroxi-2-metilpropil, și (3-metilizoxazol-5-il)metil; și  
 fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre fluoro, metil,  $CD_3$ , hidroximetil, metoxi,  $C(O)NH_2$ , și  
 60 ciclopropil.

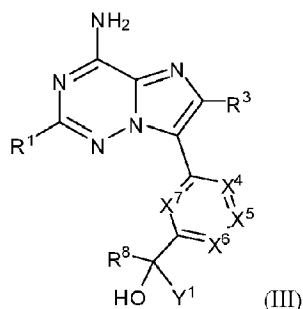
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula

(II):



- 5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

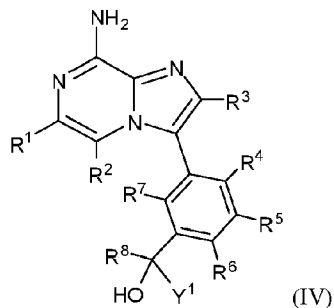
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (III):



10

- sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

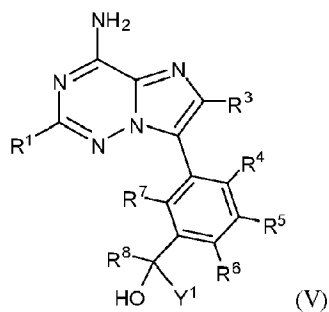
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IV):



15

- sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

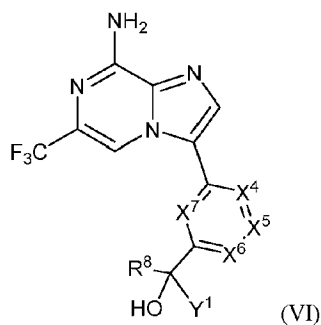
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (V):



20

- sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

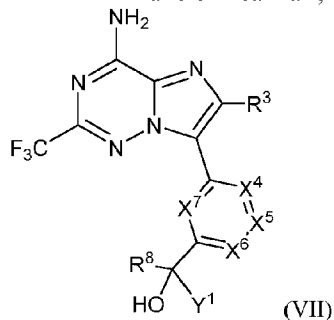
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VI):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

5

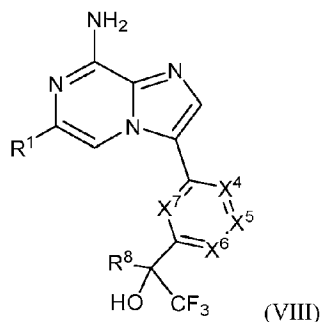
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VII):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

10

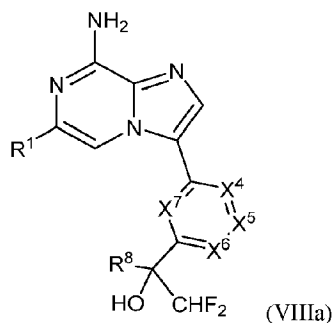
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VIII):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ , și  $R^8$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

15

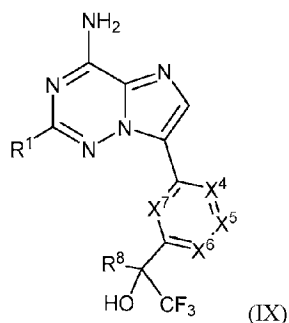
În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VIIIa):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ , și  $R^8$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

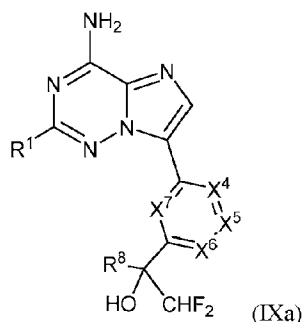
20

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IX):



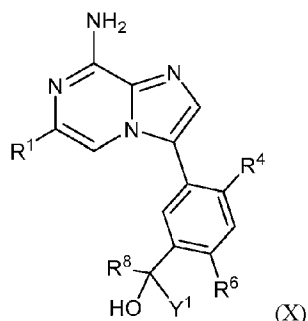
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ , și  $R^8$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IXa):



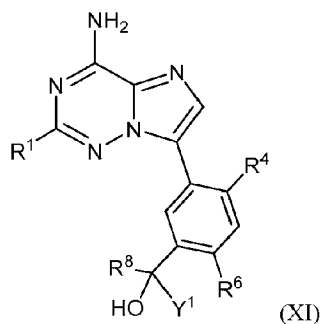
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ , și  $R^8$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (X):



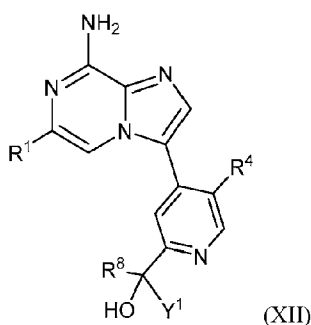
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (XI):



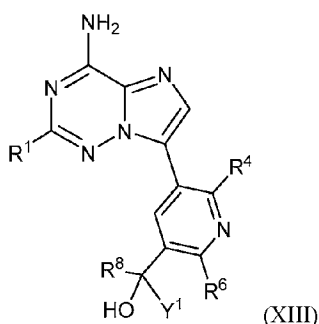
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (XII):



- 5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (XIII):



10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care variabile  $R^1$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $R^8$ , și  $Y^1$  sunt definite în conformitate cu definițiile furnizate aici pentru compușii cu Formula (I).

Este apreciat în plus că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul unor realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare. Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, poate fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

15

În diferite locuri din prezenta specificație, sunt descriși substituenți de legare divalentă. Se intenționează specific ca fiecare substituent de legare divalentă să includă atât forma înainte cât și înapoi ale substituentului de legare. De exemplu,  $-NR(CR'R'')_n-$  include ambele  $-NR(CR'R'')_n-$  și  $-(CR'R'')_nNR-$ . Unde structura necesită clar o grupare de legare, variabilele Markush listate pentru acea grupare sunt înțelese ca fiind grupări de legare.

20

Termenul „cu n membri” unde n este un număr întreg, descrie de obicei numărul de atomi care formează inelul într-un radical unde numărul de atomi care formează inelul este n. De exemplu, piperidina este un exemplu de un inel heterociclic cu 6 membri, pirazolul este un exemplu de un inel heteroaril cu 5 membri, piridina este un exemplu de un inel heteroaril cu 6 membri, și 1,2,3,4-tetrahidronaftalenă este un exemplu de o grupare cicloalchil cu 10 membri.

25

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „fiecare 'variabilă' este selectat în mod independent dintre” înseamnă substanțial același lucru ca în exprimarea „la fiecare apariție 'variabila' este selectată dintre”.

30

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „substituit opțional” înseamnă nesubstituit sau substituit. Substituenții sunt selectați în mod independent, și substituția poate fi la orice poziție accesibilă chimic. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este îndepărtat și înlocuit cu un substituent. Un singur substituent divalent, de exemplu, oxo, poate înlocui doi atomi de hidrogen. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat este limitată de valență.

35

În definiții, termenul „ $C_{n-m}$ ” indică un interval care include obiectivele finale, în care n și m sunt întregi și indică numărul de atomi de carbon. Exemplele includ  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$ , și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchil  $C_{n-m}$ ”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare de hidrocarbură saturată care poate fi cu catenă dreaptă sau ramificată, având de la n până la m atomi de carbon. Exemplele de radicali alchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări chimice cum ar fi metil (Me), etil (Et), n-propil (n-Pr), izopropil (iPr), n-butil, terț-butil, izobutil, sec-butil; omologi mai ridicați cum ar fi 2-metil-1-butil, n-pentil, 3-pentil, n-hexil, 1,2,2-

40

trimetilpropil, și alții asemenea. În unele realizări, gruparea alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de la 1 până la 4 atomi de carbon, de la 1 până la 3 atomi de carbon, sau 1 până la 2 atomi de carbon.

5 Așa cum s-a utilizat în acest document, „alchenil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon și având de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. Exemplele de grupări alchenil includ, dar nu sunt limitate la, etenil,  $n$ -propenil, izopropenil,  $n$ -butenil, *sec*-butenil, și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchenil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon.

10 Așa cum s-a utilizat în acest document, „alchinil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon și având de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. Exemplele de grupări alchinil includ, dar nu sunt limitate la, etinil, propin-1-il, propin-2-il, și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchinil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon.

15 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi  $C_{n-m}$ ”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -O-alchil, în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. Exemplele de grupări alcoxi includ, dar nu sunt limitate la, metoxi, etoxi, propoxi (de exemplu,  $n$ -propoxi și izopropoxi), butoxi (de exemplu,  $n$ -butoxi și *terț*-butoxi), și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „amino” se referă la o grupare cu formula -NH<sub>2</sub>.

20 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aril”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare de hidrocarbură aromatică, care poate fi monociclică sau policiclică (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate). Termenul „aril  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare aril având de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon în inel. Grupările aril includ, de exemplu, fenil, naftil, antracenil, fenanthrenil, indanil, indenil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea aril are de la 5 până la 10 atomi de carbon.

25 În unele realizări, gruparea aril este fenil sau naftil. În unele realizări, gruparea aril este fenil. Așa cum s-a utilizat în acest document, „halo” se referă la F, Cl, Br, sau I. În unele realizări, un halo este F, Cl, sau Br. În unele realizări, un halo este F sau Cl. În unele realizări, un halo este Cl.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „haloalcoxi  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -O-haloalchil având de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalcoxi includ OCF<sub>3</sub> și OCHF<sub>2</sub>. În unele realizări, gruparea haloalcoxi este doar fluorinat. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

30 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „haloalchil  $C_{n-m}$ ”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare alchil având de la un atom de halogen până la  $2s+1$  atomi de halogen care pot fi identici sau diferiți, unde „ $s$ ” este numărul de atomi de carbon din gruparea alchil, în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea haloalchil este doar fluorinat. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalchil includ CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> și altele asemenea.

40 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilamino  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -NH(alchil), în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxycarbonil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -C(O)O-alchil, în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

45 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilcarbonil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -C(O)-alchil, în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilcarbonilamino  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -NHC(O)-alchil, în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

50 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilsulfonilamino  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -NHS(O)<sub>2</sub>-alchil, în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

55 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aminosulfonil” se referă la o grupare cu formula -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilaminosulfonil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula -S(O)<sub>2</sub>NH(alchil), în care gruparea alchil are de la  $n$  până la  $m$  atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

60 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „di(alchil  $C_{n-m}$ )aminosulfonil” se referă la o grupare cu formula -S(O)<sub>2</sub>N(alchil)<sub>2</sub>, în care fiecare grupare alchil are în mod independent de la  $n$  până la

m atomi de carbon. În unele realizări, fiecare grupare alchil are, în mod independent, 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aminosulfonilamino“ se referă la o grupare cu formula -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

5 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilaminosulfonilamino C<sub>n-m</sub>“ se referă la o grupare cu formula -NHS(O)<sub>2</sub>NH(alchil), în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „di(alchil C<sub>n-m</sub>)aminosulfonilamino“ se referă la o grupare cu formula -NHS(O)<sub>2</sub>N(alchil)<sub>2</sub>, în care fiecare grupare alchil are în mod independent de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, fiecare grupare alchil are, în mod independent, 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aminocarbonilamino“, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -NHC(O)NH<sub>2</sub>.

15 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilaminocarbonilamino C<sub>n-m</sub>“ se referă la o grupare cu formula -NHC(O)NH(alchil), în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „di(alchil C<sub>n-m</sub>)aminocarbonilamino“ se referă la o grupare cu formula -NHC(O)N(alchil)<sub>2</sub>, în care fiecare grupare alchil are în mod independent de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, fiecare grupare alchil are, în mod independent, 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilcarbamil C<sub>n-m</sub>“ se referă la o grupare cu formula -C(O)-NH(alchil), în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tio“ se referă la o grupare cu formula -SH.

25 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchiltio C<sub>n-m</sub>“ se referă la o grupare cu formula -S-alchil, în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilsulfonil C<sub>n-m</sub>“ se referă la o grupare cu formula -S(O)-alchil, în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

30 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilsulfonil C<sub>n-m</sub>“ se referă la o grupare cu formula -S(O)<sub>2</sub>-alchil, în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „carbamil“ se referă la o grupare cu formula -C(O)NH<sub>2</sub>.

35 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „carbonil“, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare -C(O)-.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „ciano-alchil C<sub>1-3</sub>“ se referă la o grupare cu formula -(alchilen C<sub>1-6</sub>)-CN.

40 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „HO-alchil C<sub>1-6</sub>“ se referă la o grupare cu formula -(alchilen C<sub>1-6</sub>)-OH.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „HO-alchil C<sub>1-3</sub>“ se referă la o grupare cu formula -(alchilen C<sub>1-3</sub>)-OH. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>“ se referă la o grupare cu formula -(alchilen C<sub>1-6</sub>)-O(alchil C<sub>1-6</sub>).

45 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi C<sub>1-3</sub>-alchil C<sub>1-3</sub>“ se referă la o grupare cu formula -(alchilen C<sub>1-3</sub>)-O(alchil C<sub>1-3</sub>). Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „carboxi“ se referă la o grupare cu formula -C(O)OH.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „di(alchil C<sub>n-m</sub>)amino“ se referă la o grupare cu formula -N(alchil)<sub>2</sub>, în care cele două grupări alchil are fiecare, în mod independent, de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, fiecare grupare alchil are în mod independent 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

50 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „di(-alchil C<sub>n-m</sub>)carbamil“ se referă la o grupare cu formula -C(O)N(alchil)<sub>2</sub>, în care cele două grupări alchil au fiecare, în mod independent, de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, fiecare grupare alchil are în mod independent 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

55 Așa cum s-a utilizat în acest document, „cicloalchil“ se referă la hidrocarburi ciclice nearomatice incluzând grupări alchil și/sau alchenil ciclizate. Grupările cicloalchil pot include grupări mono sau policiclice (de exemplu, având 2 inele fuzionate), spirociclii, și inele în punte (de exemplu, o grupare bicicloalchil în punte). Atomii de carbon care formează inelul ai unei grupări cicloalchil pot fi substituiți opțional cu oxo sau sulfido (de exemplu, C(O) sau C(S)). De asemenea incluși în definiția cicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (adică, având o legătură în comună cu)

la inelul cicloalchil, de exemplu, derivați benzo sau tienil de ciclopentan, ciclohexan, și altele asemenea. O grupare cicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin oricare atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul al inelului aromatic fuzionat. Grupările cicloalchil pot avea 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sau 10 atomi de carbon care formează inelul ( $C_{3-10}$ ). În unele realizări, cicloalchilul este un cicloalchil monociclic sau biciclic  $C_{3-10}$ . În unele realizări, cicloalchilul este un cicloalchil monociclic sau biciclic  $C_{3-10}$  care este substituit opțional cu  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , și  $CF_2CF_3$ . În unele realizări, cicloalchilul este un cicloalchil monociclic  $C_{3-7}$ . În unele realizări, cicloalchilul este un spirociclu  $C_{4-10}$  sau cicloalchil în punte. Exemple de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnyl, cubane, adamantan, biciclo[1,1,1]pentil, biciclo[2,1,1]hexil, biciclo[2,2,1]heptanil, biciclo[3,1,1]heptanil, biciclo[2,2,2]octanil, spiro[3,3]heptanil, și altele asemenea. În unele realizări, cicloalchilul este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „heteroaril” se referă la un heterociclu aromatic monociclic sau policiclic având cel puțin un heteroatom membru al inelului selectat dintre N, O, S sau B, în care orice N care formează inelul este opțional o grupare N-oxid. În unele realizări, inelul heteroaril are 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi membri în inel selectați în mod independent dintre N, O, S și B. În unele realizări, orice N care formează inelul într-un radical heteroaril poate fi un N-oxid. În unele realizări, heteroarilul este un heteroaril monociclic sau biciclic cu 5-10 membri având 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi membri în inel selectați în mod independent dintre N, O, S și B. În unele realizări, heteroarilul este un heteroaril monociclic cu 5-6 membri având 1 sau 2 heteroatomi membri în inel selectați în mod independent dintre N, O, S și B. În unele realizări, heteroarilul este un inel heteroaril monociclic cu 5-6 membri având 1 sau 2 heteroatomi membri în inel selectați în mod independent dintre N, O sau S. În unele realizări, gruparea heteroaril are 1 până la 4 heteroatomi care formează inelul, 1 până la 3 heteroatomi care formează inelul, 1 până la 2 heteroatomi care formează inelul sau 1 heteroatom care formează inelul. Când gruparea heteroaril conține mai mult de un heteroatom membru în inel, heteroatomii pot fi identici sau diferiți. Exemple de grupări heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, piridină, pirimidină, pirazină, piridazină, pirol, pirazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, imidazol, furan, tiofen, triazol, tetrazol, tiadiazol, chinolină, izochinolină, indol, benzotiofenă, benzofuran, benzizoxazol, imidazo[1, 2-b]tiazol, purină, triazină, tieno[3,2-b]piridină, imidazo[1,2-a]piridină, 1,5-naftiridină, 1H-pirazolol[4,3-b]piridină și altele asemenea.

Un inel heteroaril cu cinci membri este o grupare heteroaril având cinci atomi care formează inelul în care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2, sau 3) atomi din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, S și B. Exemple de inele heteroaril cu cinci membri sunt tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil și 1,2-dihidro-1,2-azaborin.

Un inel heteroaril cu șase membri este o grupare heteroaril având șase atomi care formează inelul în care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2, sau 3) atomi din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, S și B. Exemple de inele heteroaril cu șase membri sunt piridil, pirazinil, pirimidinil, triazinil și piridazinil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „heterocicloalchil” se referă la heterocicluri monociclice sau policiclice având cel puțin un inel nearomatic (inel saturat sau parțial nesaturat), în care unul sau mai mulți atomi de carbon care formează inelul ai heterocicloalchilului sunt înlocuiți cu un heteroatom selectat dintre N, O, S și B, și în care atomii de carbon care formează inelul și heteroatomii grupării heterocicloalchil pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți oxo sau sulfido (de exemplu,  $C(O)$ ,  $S(O)$ ,  $C(S)$ , sau  $S(O)_2$ , etc.). Grupările heterocicloalchil includ sisteme monociclice și policiclice (de exemplu, având 2 inele fuzionate). Incluse în heterocicloalchil sunt grupările heterociclolachil monociclice și policiclice cu 3-10, 4-10, 3-7, 4-7, și cu 5-6 membri. Grupările heterocicloalchil pot include de asemenea spirociclii și inele în punte (de exemplu, un inel biheterocicloalchil în punte cu 5-10 membri având unul sau mai mulți atomi de carbon care formează inelul înlocuiți cu un heteroatom selectat în mod independent dintre N, O, S și B). Gruparea heterocicloalchil poate fi atașată printr-un atom de carbon care formează inelul sau printr-un heteroatom care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 3 legături duble. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 legături duble.

De asemenea incluși în definiția heterocicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (*adică*, având o legătură în comună cu) la inelul heterociclic nearomatic, de exemplu, derivați benzo sau tienil de piperidină, morfolină, azepină, etc. O grupare heterocicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un atom care formează inelul al inelului aromatic fuzionat. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 3 până la 10 atomi care formează inelul, 4 până la 10 atomi care formează inelul, 3 până la 7 atomi care formează inelul, sau 5 până la 6 atomi care formează inelul. În unele realizări, gruparea

heterocicloalchil are 1 până la 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, 1 până la 2 heteroatomi sau 1 heteroatom. În unele realizări, heterocicloalchilul este un heterocicloalchil monociclic cu 4-6 membri având 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O, S și B și având unul sau mai mulți membri oxidați în inel.

Exemple de grupări heterocicloalchil includ pirolidin-2-onă, 1,3-izoxazolidin-2-onă, piranil, tetrahidropiran, oxetani, azetidini, morfolino, tiomorfolino, piperazini, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, piperidinil, pirolidinil, izoxazolidinil, izotiazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, azepanil, benzazapen, 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină, azabicyclo[3,1,0]hexanil, diazabicyclo[3,1,0]hexanil, oxabicyclo[2,1,1]heptanil, azabicyclo[2,2,1]heptanil, diazabicyclo[2,2,1]heptanil, azabicyclo[3,1,1]heptanil, diazabicyclo[3,1,1]heptanil, azabicyclo[3,2,1]octanil, diazabicyclo[3,2,1]octanil, oxabicyclo[2,2,2]octanil, azabicyclo[2,2,2]octanil, azaadamantanil, diazaadamantanil, oxa-adamantanil, azaspiro[3,3]heptanil, diazaspiro[3,3]heptanil, oxa-azaspiro[3,3]heptanil, azaspiro[3,4]octanil, diazaspiro[3,4]octanil, oxa-azaspiro[3,4]octanil, azaspiro[2,5]octanil, diazaspiro[2,5]octanil, azaspiro[4,4]nonanil, diazaspiro[4,4]nonanil, oxaazaspiro[4,4]nonanil, azaspiro[4,5]decanil, diazaspiro[4,5]decanil, diazaspiro[4,4]nonanil, oxa-diazaspiro[4,4]nonanil și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „cicloalchil  $C_{o-p}$ -alchil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula cicloalchilalchilen-, în care cicloalchil are de la o până la p atomi de carbon și gruparea de legătură alchilen are de la n până la m atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „aril  $C_{o-p}$ -alchil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula aril-alchilen-, în care arilul are de la o până la p atomi de carbon și gruparea de legătură alchilen are de la n până la m atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „heteroaril-alchil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula heteroarilalchilen-, în care gruparea de legare alchilen are de la n până la m atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „heterocicloalchil-alchil  $C_{n-m}$ ” se referă la o grupare cu formula heterocicloalchilalchilen-, în care gruparea de legare alchilen are de la n până la m atomi de carbon.

În anumite locuri, definițiile sau realizările se referă la inele specifice (de exemplu, un inel azetidină, un inel piridină, etc.). Dacă nu este indicat altfel, aceste inele pot fi atașate la orice membru al inelului cu condiția că valența atomului să nu fie depășită. De exemplu, un inel azetidină poate fi atașat la orice poziție a inelului, în timp ce un inel piridin-3-il este atașat la poziția 3.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „oxo” se referă la un atom de oxigen (adică, =O) ca substituent divalent, formând o grupare carbonil când este atașat la un carbon (de exemplu, C=O sau C(O)), sau atașat la un azot sau heteroatom de sulf formând o grupare nitroso, sulfinil sau sulfonil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „selectat în mod independent dintre” înseamnă că fiecare apariție a unei variabile sau substituent este selectată în mod independent la fiecare apariție din lista aplicabilă.

Compușii descriși aici pot fi asimetrici (de exemplu, având unul sau mai mulți stereocentri). Toți stereoizomerii, cum ar fi enantiomerii și diastereomerii, sunt intenționați dacă nu se indică altfel. Compușii din prezenta divulgare care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme optic active sau racemice. Metodele de cum se prepară formele optic active din materii prime inactive optic sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluție de amestecuri racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Mulți izomeri geometrici de olefine, legături duble C=N, și altele asemenea pot fi de asemenea prezente în compușii descriși aici, și toți astfel de izomeri stabili sunt incluși în vedere în prezenta invenție. Sunt descriși izomerii geometrici *cis* și *trans* ai compușilor din prezenta divulgare și pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate. În unele realizări, compusul are configurația (*R*). În unele realizări, compusul are configurația (*S*). Formulele (de exemplu, Formula (I), (II), etc.) furnizate aici includ stereoizomerii compușilor.

Formulele (I)-(XIII) de aici includ stereoizomerii compușilor. În unele realizări, atomul de carbon la care  $R^8$  și  $Y^1$  sunt atașați este în configurația (*R*). În unele realizări, atomul de carbon la care  $R^8$  și  $Y^1$  sunt atașați este în configurație (*S*).

Rezoluția amestecurilor racemice ale compușilor poate fi efectuată prin oricare din numeroasele metode cunoscute în domeniu. Un exemplu de metodă include recristalizarea fracțională utilizând un acid de rezolvare chirală care este un acid organic activ optic, care formează sare. Agenții de recristalizare adecvați pentru metodele de recristalizare fracțională sunt, de exemplu, acizi optic activi, cum ar fi formele D și L de acid tartric, acid diacetiltartric, acid dibenzoiltartric, acid mandelic, acid malic, acid lactic sau diferiți aizi camforsulfonici activi optic cum ar fi acidul β-camforsulfonic. Alți agenți de rezolvare adecvați pentru metodele de cristalizare fracțională includ formele stereoizomerice pure de α-metilbenzilamină (de exemplu, formele *S* și *R*, sau formele diastereomerice pure), 2-fenilglicinol, norefedrină, efedrină, N-metilefedrină, ciclohexiletilamină, 1,2-diaminociclohexan, și altele asemenea.

Rezoluția amestecurilor racemice poate fi de asemenea efectuată prin eluare pe o coloană ambalată cu un agent de rezolvare activ optic (*de exemplu*, dinitrobenzoilfenilglicină). Compoziția solventului de eluare adecvat poate fi determinată de către o persoană calificată în domeniu.

Compușii furnizați aici includ de asemenea forme tautomerice. Formele tautomerice rezultă din schimbarea unei singure legături cu o legătură dublă adiacentă împreună cu migrația concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceeași formulă empirică și încărcare totală. Exemple de tautomeri prototropici includ perechi cetonă - enol, perechi amidă - acid imidic, perechi lactam - lactim, perechi enamină - imină, și forme inelare unde un proton poate ocupa două sau mai multe poziții ale unui sistem heterociclic, de exemplu, 1H- și 3H-imidazol, 1H-, 2H- și 4H-1,2,4-triazol, 1H- și 2H- izoindol, 2-hidroxipiridină și 2-piridonă, și 1H- și 2H-pirazol. Formele tautomerice pot fi în echilibru sau blocate steric într-o formă prin substituție adecvată.

Toți compușii, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi găsiți împreună cu alte substanțe cum ar fi apă și solvenți (de exemplu hidrați și solvați) sau pot fi izolați.

În unele realizări, prepararea compușilor poate implica adăugarea de acizi sau baze pentru a afecta, de exemplu, catalizarea unei reacții dorite sau formarea de forme de sare cum ar fi sărurile de adiție cu acid.

Exemple de acizi pot fi acizi anorganici sau organici și includ, dar nu sunt limitate la, acizi puternici și slabi. Unele exemple de acizi includ acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosforic, acid *p*-toluensulfonic, acid 4-nitrobenzoic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid trifluoroacetic, și acid azotic. Unii acizi slabi includ, dar nu sunt limitați la, acid acetic, acid propionic, acid butanoic, acid benzoic, acid tartric, acid pentanoic, acid hexanoic, acid heptanoic, acid octanoic, acid nonanoic, și acid decanoic.

Exemple de baze includ hidroxid de litiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, carbonat de litiu, carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, și bicarbonat de sodiu. Unele exemple de baze puternice includ, dar nu sunt limitate la, hidroxide, alcoxide, amide metalice, hidride metalice, dialchilamide metalice și arilamine, în care; alcoxidele includ săruri de litiu, sodiu și potasiu de oxizi de metil, etil și *t*-butil; amidele metalice includ amida de sodiu, amida de potasiu, și amida de litiu; hidridele metalice includ hidrura de sodiu, hidrura de potasiu și hidrura de litiu; și dialchilamidele metalice include săruri de litiu, sodiu, și potasiu de amide substituie de metil, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-butil, *terț*-butil, trimetilsilil și ciclohexil.

În unele realizări, compușii furnizați aici, sau sărurile acestora, sunt substanțial izolate. Prin „substanțial izolat” se înțelege că compusul este cel puțin parțial sau substanțial separat din mediul în care el a fost format sau detectat. Separarea parțială poate include, de exemplu, o compoziție îmbogățită în compușii furnizați aici. Separarea substanțială poate include compoziții conținând cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97%, sau cel puțin aproximativ 99% din masa compușilor furnizați aici, sau a unei săruri a acestora. Metodele pentru izolarea compușilor și sărurilor lor sunt de rutină în domeniu.

Termenul „compus” așa cum s-a utilizat în acest document, se înțelege că include toți stereoizomerii, izomerii geometrici, tautomerii, și izotopii structurilor reprezentate. Compușii identificați aici prin nume sau structură ca o forma tautomerică particulară sunt intenționați să includă alte forme tautomerice în afară de cazul când se specifică altfel.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții, și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animalelor fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, sau alte probleme sau complicație, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Prezenta cerere de brevet include de asemenea sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Prezenta divulgare include de asemenea sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Așa cum s-a utilizat în acest document, „sărurile acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compușilor divulgați în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acid sau bazic existent în forma sa de sare. Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri acide minerale sau organice de resturi bazice cum ar fi aminele; săruri alcaline sau organice de resturi acide cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta divulgare includ sărurile convenționale netoxice ale compusului părinte formate, de exemplu, din acizi anorganici sau organici netoxici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta divulgare pot fi sintetizate din compusul părinte care conține un radical bazic sau acid prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor libere de acid sau bază a acestor compuși cu o cantitate stoechiometrică de bază sau acid adecvate în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două; în general, sunt preferate mediul neapós cum ar fi eterul, acetatul de etil, alcoolii (de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, sau butanol) sau acetonitrilul

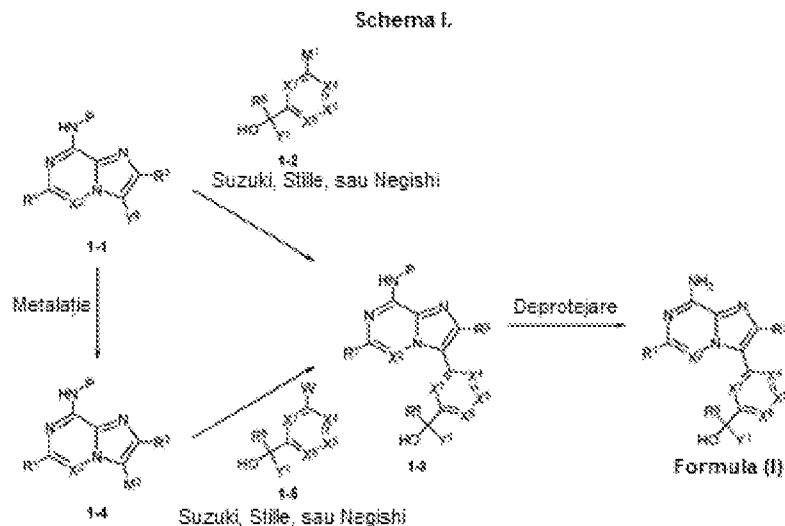
(ACN). Listele de săruri adecvate sunt găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 și Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

### Sinteză

Așa cum va fi apreciat de către cei calificați în domeniu, compușii furnizați aici, incluzând sărurile și stereoizomerii acestora, pot fi preparați utilizând tehnici de sinteză organică cunoscute și pot fi sintetizați în conformitate cu oricare din numeroasele căi sintetice posibile.

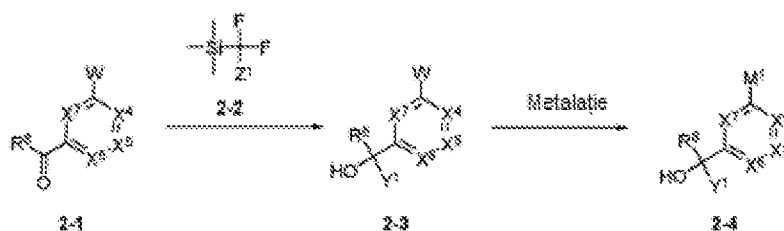
Compușii cu Formula (I) pot fi preparați din biciclii **1-1** protejați opțional (de exemplu, P = acetyl sau p-metoxibenzil) unde  $Y^9$  este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (de exemplu, OTf sau OMs) așa cum se arată în **Schema I**. Bicicliul **1-1** poate fi cuplat cu **1-2**, unde  $M^1$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat, cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau  $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II), complex cu diclorometan și o bază (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau  $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **1-3**. După cuplare, grupările de protecție alese opțional pot fi îndepărtate în condiții adecvate pentru îndepărtarea lor care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în **1-3** (de exemplu, expunerea la HCl apos sau acid trifluoroacetic) pentru a da compușii rezultați cu Formula (I).

Alternativ, gruparea  $Y^9$  poate fi convertită la un metal substituit adecvat **1-4** (de exemplu,  $M^2$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) și apoi cuplată la **1-5** unde W este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (de exemplu, OTf sau OMs) sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau  $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II), complex cu diclorometan și o bază (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau  $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II)) pentru a da compusul **1-3**. După cuplare, grupările de protecție alese opțional pot fi îndepărtate în condiții adecvate pentru îndepărtarea lor, care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în **1-3** (de exemplu, expunerea la HCl apos sau acid trifluoroacetic) pentru a da compușii rezultați cu Formula (I).



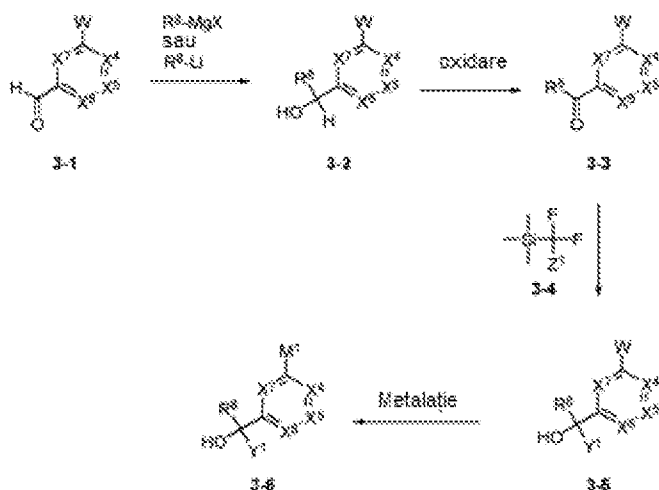
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema II**. De exemplu, cetonă **2-1** poate fi convertită la alcool terțiar **2-3** ( $Y^1$  = de exemplu,  $CF_3$ ,  $CF_2H$ ) cu silan **2-2** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau  $PPh_3$  și DMPU). Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) de alcool **2-3** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **2-4** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **2-4** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

Schema II.



Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema III**. De exemplu, aldehida **3-1** poate fi reacționată cu o nucleofilă (de exemplu, un reactiv Grignard sau reactiv de alchilitiu) pentru a da alcoolul secundar **3-2**. Alcoolul secundar **3-2** poate fi oxidat la cetonă **3-3**. Cetona **3-3** poate fi convertită la alcool terțiar **3-5** ( $Y^1 =$  de exemplu,  $CF_3$  sau  $CF_2H$ ) cu silan **3-4** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau  $PPh_3$  și DMPU). Halogenul  $Y^2$  (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) de alcool **3-5** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **3-6** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii 3-6 utilizând metodele descrise în **Schema I**.

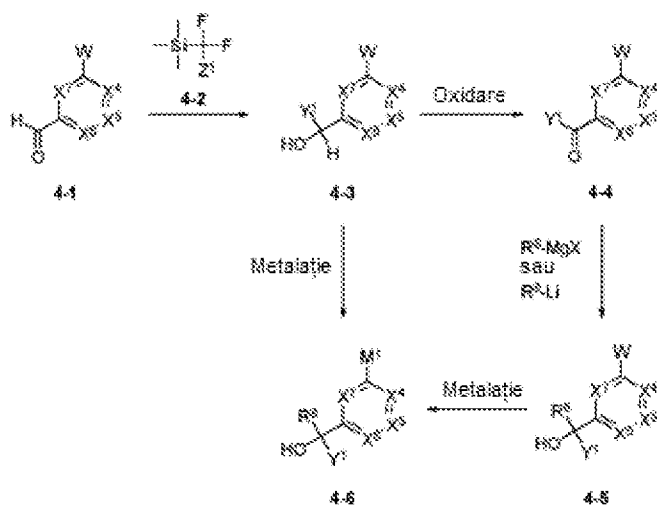
Schema III.



Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema IV**. De exemplu, aldehida **4-1** poate fi convertită la alcool secundar **4-3** ( $Y^1 =$  de exemplu,  $CF_3$  sau  $CF_2H$ ) cu silan **4-2** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau  $PPh_3$  și DMPU). Alcoolul secundar **4-3** poate fi oxidat la cetonă **4-4**. Cetona **4-4** poate fi reacționată cu o nucleofilă (de exemplu, un reactiv Grignard sau reactiv de alchilitiu) pentru a da alcool terțiar **4-5**. Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) de alcool **4-5** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **4-6** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii 4-6 utilizând metodele descrise în **Schema I**.

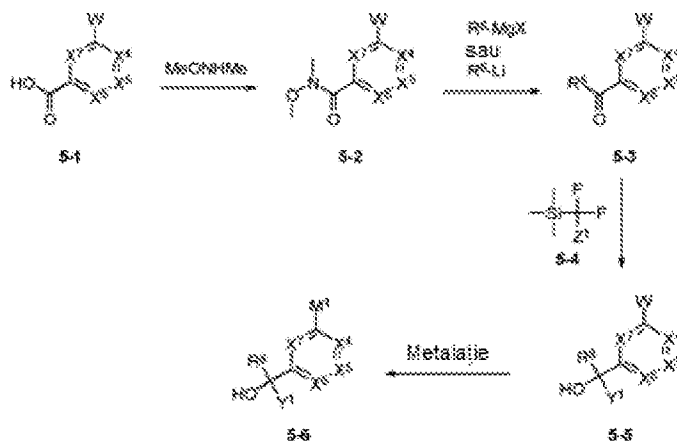
Alternativ, halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) de alcool **4-3** pot fi convertite la un metal substituit adecvat **4-6** în care  $R^8$  este H (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **4-6** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

Schema IV.



Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema V**. De exemplu, acidul **5-1** poate fi convertit la amiba Weinreb **5-2**. Amida Weinreb **5-2** poate fi reacționată cu o nucleofilă (de exemplu, un reactiv Grignard sau reactiv de alchilitiu) pentru a da cetonă **5-3**. Cetona **5-3** poate fi convertită la alcool terțiar **5-5** ( $Y^1$  = de exemplu,  $CF_3$  sau  $CF_2H$ ) cu silan **5-4** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau  $PPh_3$  și DMPU). Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **5-5** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **5-6** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro [bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **5-6** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

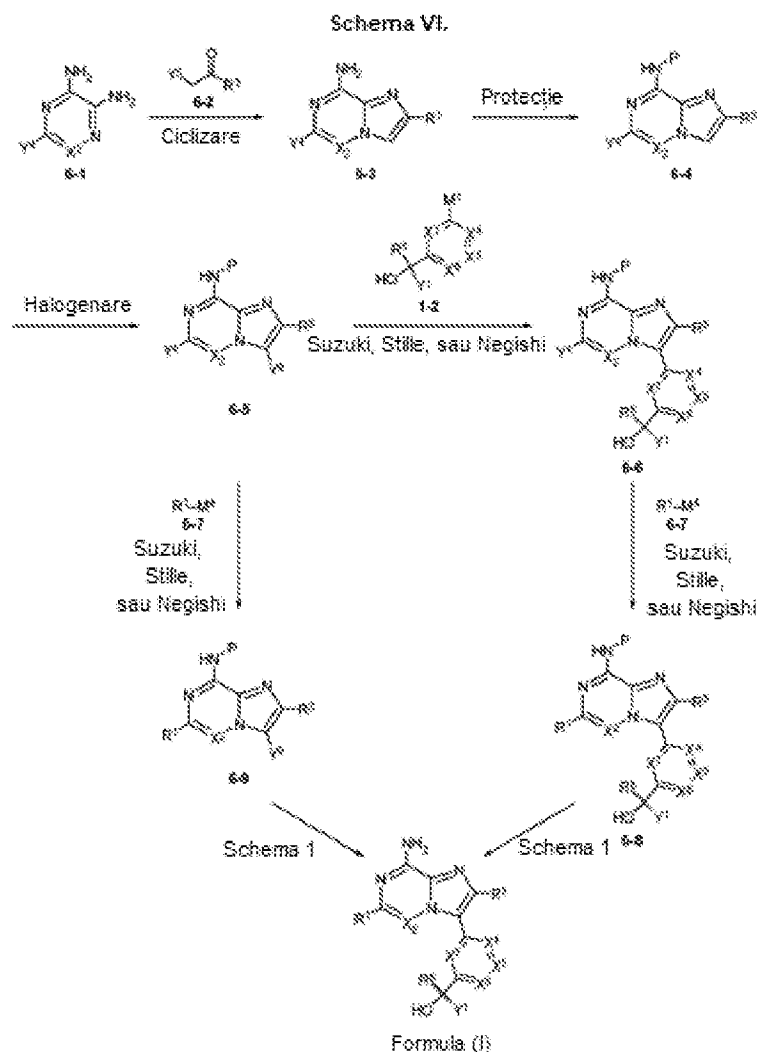
Schema V.



Compușii cu Formula (I) pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema VI**. De exemplu, amina heteroaromatică **6-1**, unde  $Y^4$  este un halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I), poate fi reacționată cu derivatul carbonil alfa-halo **6-2** unde  $Y^5$  este un halogen (de exemplu, Cl sau Br), pentru a da heterociclu **6-3**. Gruparea amino **6-3** poate fi protejată opțional cu o grupare de protecție P adecvată, (de exemplu, acetil), sub condiții standard (de exemplu, în prezența clorurii de acetil sau a anhidridei acetice, a unei baze (de exemplu, trietilamină), și opțional a unui catalizator (de exemplu, 4-dimetilaminopiridină)) pentru a da amina protejată **6-4**. Compusul **6-4** poate fi halogenat cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă, sau N-iodosuccinimidă, pentru a da halogenura **6-5** unde  $Y^9$  este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Halogenura **6-5** poate fi cuplată selectiv cu **1-2**, unde  $M^1$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) și o bază (de exemplu, o bază carbonat))

sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **6-6**. Compusul **6-6** poate fi cuplat cu **6-7**, unde  $M^4$  este un acid boronic, boronat ester, trifluorborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat, cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan sau bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II) și o bază (de exemplu, o bază carbonat sau o fluorură de cesiu)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **6-8**. Gruparea de protecție aleasă opțional poate fi îndepărtată în conformitate cu **Schema I** pentru a da compuşii rezultați cu Formula (I).

Alternativ, halogenura **6-5** poate fi cuplată selectiv cu **6-7**, unde  $M^4$  este un acid boronic, boronat ester, trifluorborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan sau bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II) și o bază (de exemplu, o bază carbonat sau fluorură de cesiu)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **6-9**, care poate fi cuplat mai departe în conformitate cu **Schema I** pentru a da compuşii rezultați cu Formula (I).

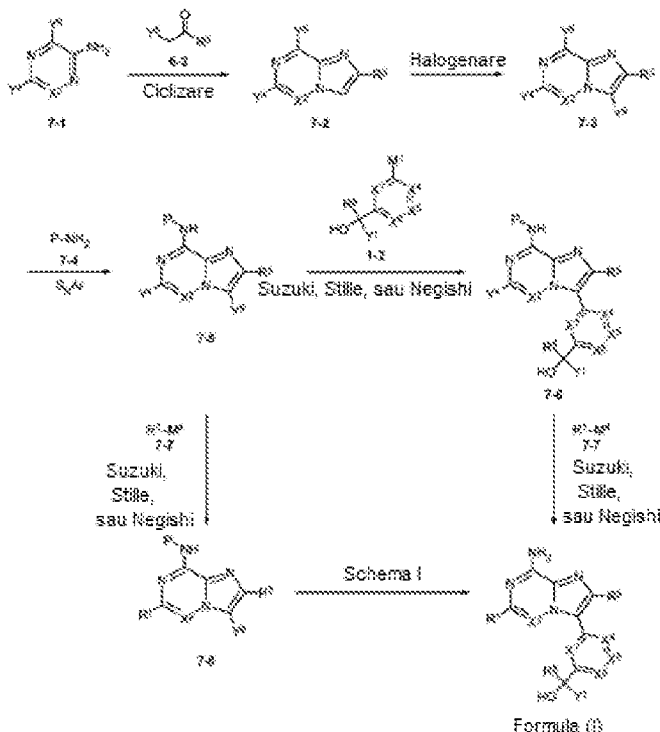


Compușii cu Formula (I) pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema VII**. De exemplu, amina heteroaromatică **7-1**, unde  $Y^4$  și  $Y^6$  sunt grupări halo, poate fi reacționată cu derivați

carbonil alfa-halo **6-2** unde  $Y^5$  este un halogen (de exemplu, Cl sau Br), pentru a da heterociclul **7-2**. Halogenarea heterociclului **7-2** cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă, sau N-iodosuccinimidă poate da halogenura **7-3** unde  $Y^9$  este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Substituția aromatică nucleofilică a halogenurii **7-3** cu amina **7-4** (de exemplu,  $NH_3$  sau p-metoxibenzilamină) poate furniza halogenura **7-5**. Halogenura **7-5** poate fi cuplată selectiv cu **1-2**, unde  $M^1$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) și o bază (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **7-6**. Compusul **7-6** poate fi cuplat cu **7-7**, unde  $M^4$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan sau bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II) și o bază (de exemplu, o bază carbonat sau fluorură de cesiu)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II)), urmată de îndepărtarea grupării de protecție în conformitate cu **Schema I** poate produce compușii rezultați cu Formula (I).

Alternativ, cuplarea selectivă a halogenurii **7-5** cu **7-7**, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan sau bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II) și o bază (de exemplu, o bază carbonat sau fluorură de cesiu)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II)), poate produce compusul **7-8**, care poate fi reacționat suplimentar în conformitate cu **Schema I** pentru a da compușii rezultați cu Formula (I).

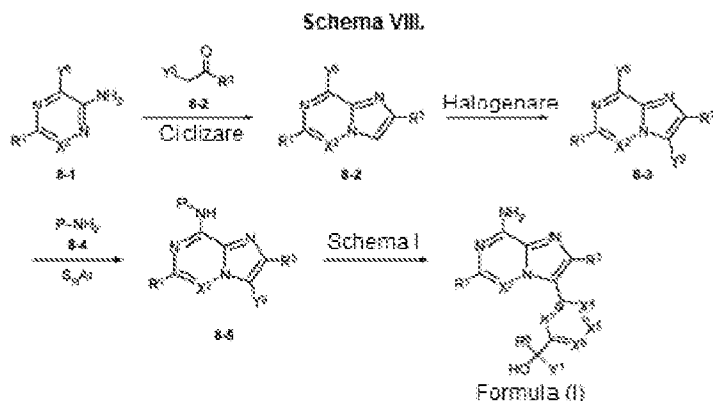
Schema VII.



Compușii cu Formula (I) pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema VIII**. De exemplu, amina heteroaromatică **8-1**, unde  $Y^6$  este o grupare halogen, poate fi reacționată cu derivați carbonil alfa-halo **6-2** unde  $Y^5$  este un halogen (de exemplu, Cl sau Br), pentru a da heterociclu **8-2**. Halogenarea heterociclului **8-2** cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă, sau N-iodosuccinimidă, poate da halogenura **8-3** unde  $Y^9$  este o grupare halo (de

exemplu, Cl, Br, sau I). Substituția aromatică nucleofilică a halogenurii **8-3** cu amina **8-4** (de exemplu,  $\text{NH}_3$  sau p-metoxibenzilamină) poate furniza halogenura **8-5** cu o amină protejată opțional. Halogenura **8-5** poate fi reacționată în continuare în conformitate cu **Schema I** pentru a da compușii rezultați cu Formula (I).

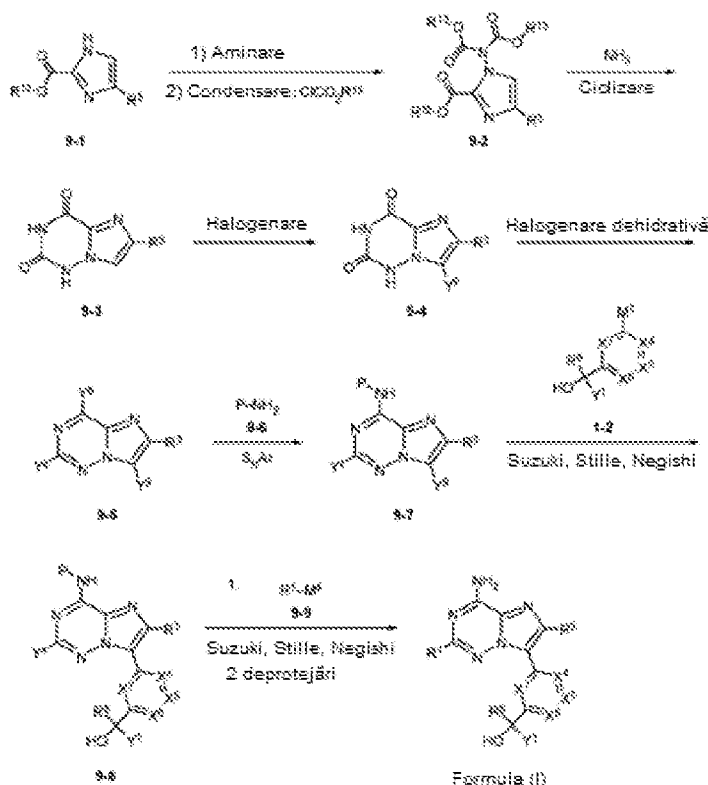
5



Compușii cu Formula (I) pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema IX**. Prepararea intermediarului **9-5** din imidazol **9-1** poate fi obținută prin metode analoge celor descrise în International App. nr. WO 2016/183094. Aminarea **9-1** (de exemplu,  $\text{R}^{12}$  poate fi alchil) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui agent de transfer  $\text{NH}_2$  cum ar fi cloramina, O-(difenilfosfinil)hidroxilamina, sau O-(4-nitrobenzoyl)hidroxilamina și o bază cum ar fi hidruură de sodiu, hexametildisilazan de litiu, sau terț-butoxid de potasiu) și apoi condensarea cu un alchil cloroformiat  $\text{ClCO}_2\text{R}^{13}$ , unde  $\text{R}^{13}$  poate fi o grupare alchil, sub condiții standard (de exemplu, tratament cu o bază adecvată cum ar fi piridină sau bicarbonat de sodiu) poate da compusul **9-2**. Ciclizarea lui **9-2** în prezența unei surse adecvate de amoniac (de exemplu,  $\text{NH}_3$  sau  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) poate furniza biciclu **9-3**. Biciclu **9-3** poate fi halogenat cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă, sau N-iodosuccinimidă, pentru a da o halogenură **9-4** unde  $\text{Y}^9$  este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Halogenarea dehidrativă (de exemplu, prin tratare cu un reactiv cum ar fi  $\text{POCl}_3$  sau  $\text{POBr}_3$ ) poate produce compusul **9-5**, unde  $\text{Y}^4$  și  $\text{Y}^6$  sunt fiecare halogeni (de exemplu, Cl sau Br). Substituția aromatică nucleofilică a halogenurii **9-5** cu amina **9-6** (de exemplu,  $\text{NH}_3$  sau p-metoxibenzilamină) poate furniza intermediarul **9-7** cu o amină protejată opțional.

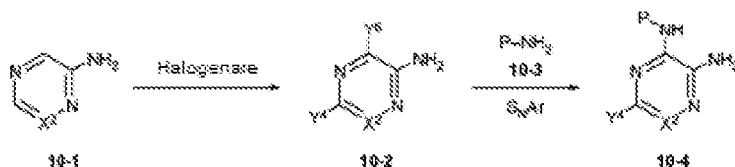
Intermediarul **9-7** poate fi cuplat selectiv cu **1-2**, unde  $\text{M}^1$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $\text{Sn}(\text{Bu})_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) și a unei baze (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **9-8**. Cuplarea compusului **9-8** cu **9-9**, unde  $\text{M}^4$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $\text{Sn}(\text{Bu})_3$  sau Zn, sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan sau bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină]dicloropaladiu(II) și o bază (de exemplu, o bază carbonat sau fluorură de cesiu)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II)), urmat de îndepărtarea opțională a grupării de protecție în conformitate cu **Schema I** poate produce compușii rezultați cu Formula (I), în care  $\text{X}^2$  este N.

Schema IX.



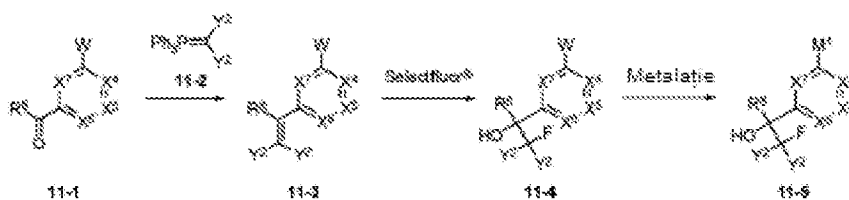
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema X**. Bis-halogenarea aminei heteroaromate **10-1** cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă, Br<sub>2</sub>, sau N-iodosuccinimidă poate da halogenura **10-2** unde Y<sup>4</sup> și Y<sup>6</sup> sunt fiecare halogeni (de exemplu, Cl, Br, sau I). Substituția aromatică nucleofilică a halogenurii **10-2** cu amina **10-3** (de exemplu, NH<sub>3</sub> sau p-metoxibenzilamină) poate furniza compusul **10-4** cu o amină protejată opțional. Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **10-2** și **10-4** utilizând metodele descrise în **Schema VII** și respectiv **Schema VI**.

Schema X.



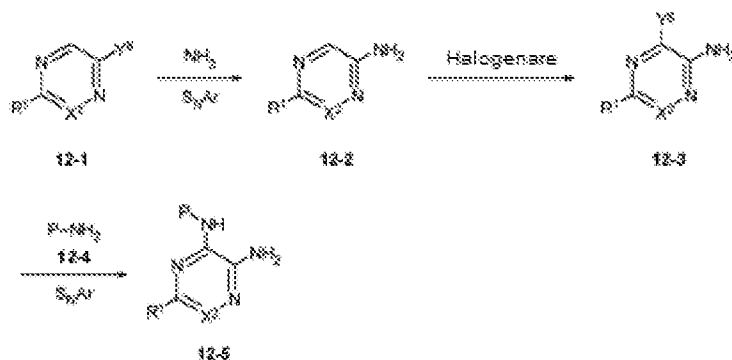
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XI**. De exemplu, cetona **11-1** poate fi convertită la alchena **11-3** sub condiții de olefinare standard cum ar fi reacțiile cu ilidele **11-2** (de exemplu, inetiltrifenilfosforan). Alchena **11-3** poate fi convertită la alcoolul fluorinat **11-4** cu un reactiv cum ar fi Selectfluor® și apă. Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **11-4** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **11-5** (de exemplu, M<sup>1</sup> este B(OH)<sub>2</sub>, Bpin, BF<sub>3</sub>K, Sn(Bu)<sub>3</sub>, sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro [bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **11-5** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

Schema XI.



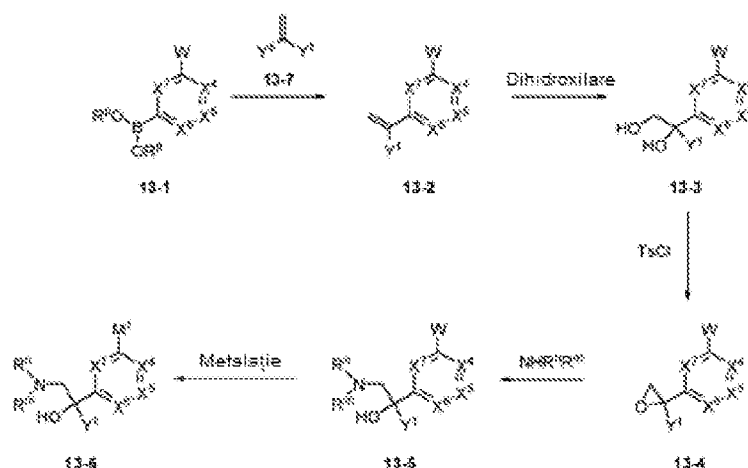
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XII**. Substituția aromatică nucleofilică a halogenurii **12-1**, unde  $Y^8$  este un halogen (de exemplu, Cl sau Br), cu amoniac poate furniza amina heteroaromatică **12-2**. Halogenarea aminei heteroaromate **12-2** cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă,  $Br_2$ , sau N-iodosuccinimidă, opțional în prezența unei baze, cum ar fi bicarbonat de sodiu sau carbonat de sodiu, poate da compusul **12-3**, unde  $Y^6$  este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Substituția aromatică nucleofilică a compusului **12-3** cu amina **12-4** (de exemplu,  $NH_3$  sau p-metoxibenzilamină) poate furniza compusul **12-5** cu o amină protejată opțional. Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **12-3** și **12-5** utilizând metodele descrise în **Schema VII** și respectiv **Schema VI**.

Schema XII.



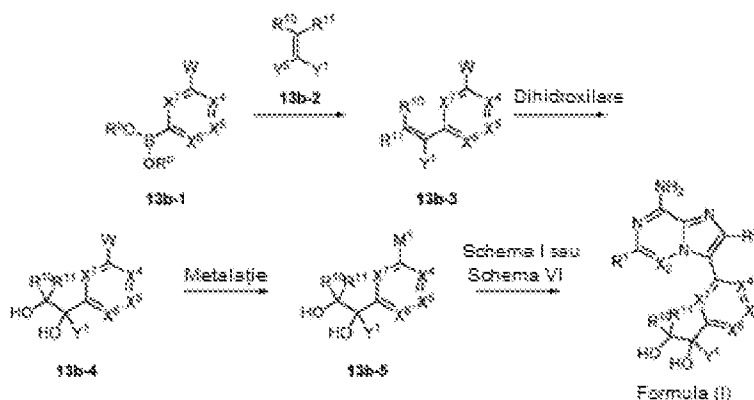
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XIII**. De exemplu, reactivul bor **13-1** (de exemplu,  $R^p$  poate fi alchil) poate fi cuplat cu haloalchena **13-7** (unde  $Y^5$  este un halogen și  $Y^1$  poate fi  $CF_3$ ) pentru a da alchena **13-2**. Dihidroxilarea alchenei **13-2** utilizând reactivi adecvați pentru dihidroxilare (de exemplu, tetroxid de osmiu și un re-oxidant cum ar fi N-metilmorfolină-N-oxid, sau AD-mix  $\alpha$  sau AD-mix  $\beta$ ), poate produce intermediarul care conține diol **13-3**. Diolul **13-3** poate fi convertit la epoxidul **13-4** utilizând clorură de tosil și o bază adecvată (de exemplu, trietilamină). Epoxidul **13-4** poate fi tratat cu o varietate de amine (de exemplu,  $R^m$  și  $R^n$  pot fi  $R^b$  sau  $R^c$ ) pentru a da alcoolii amino **13-5**. Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **13-5** poate fi convertit la un metal substituit adecvat **13-6** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)] paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **13-6** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

Schema XIII.



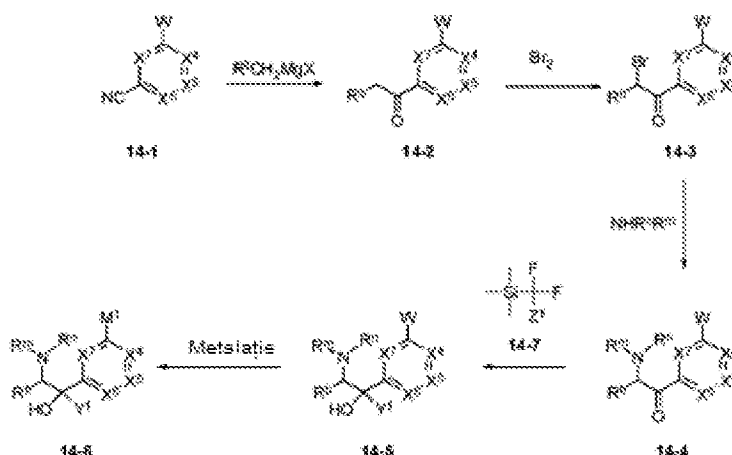
Compușii care conțin diol cu Formula (I) pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 13b**. De exemplu, reactivul bor **13b-1** (de exemplu,  $R^p$  poate fi alchil) poate fi cuplat cu haloalchena **13b-2** (unde  $Y^5$  este un halogen și  $Y^1$  poate fi  $CF_3$ ) pentru a da alchena **13b-3** (de exemplu, în care  $R^{10}$  și  $R^{11}$  pot fi fiecare  $R^9$ ). Dihidroxilarea cu un agent de oxidare adecvat (de exemplu, tetroxid de osmiu și un re-oxidant cum ar fi *N*-metilmorfolină-*N*-oxid, sau AD-mix  $\alpha$  sau AD-mix  $\beta$ ) poate produce diolul **13b-4**. Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a diolului **13b-4** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **13b-5** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)] paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **13b-5** utilizând metodele descrise în **Schema I** sau **Schema VI**.

Schema XIIIb.



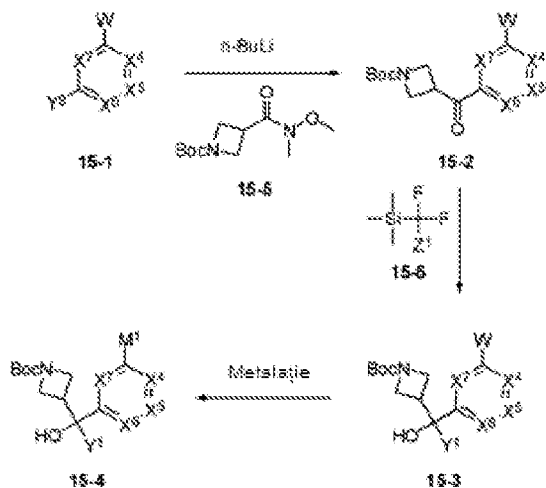
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XIV**. De exemplu, nitrilul **14-1** poate fi convertit la cetona **14-2** (de exemplu, în care  $R^b$  poate fi  $R^9$ ) cu adăugarea a unui reactiv Grignard. Cetona **14-2** poate fi brominată (de exemplu,  $Br_2$ ) pentru a da bromocetonă **14-3**. Bromul de **14-3** poate fi deplasat cu o varietate de amine pentru a da **14-4**. Cetona **14-4** (de exemplu, în care  $R^m$  și  $R^n$  pot fi fiecare  $R^k$ ) poate fi convertită la alcoolul terțiar **14-5** ( $Y^1 =$  de exemplu,  $CF_3$  sau  $CF_2H$ ) cu silan **14-7** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau  $PPh_3$  și DMPU). Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **14-5** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **14-6** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **14-6** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

Schema XIV.



Intermediarii pentru fabricarea compuşilor furnizaţi aici pot fi preparaţi aşa cum se arată în **Schema XV**. De exemplu, aril bishalida **15-1** unde  $Y^9$  este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) şi W este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (de exemplu, OTf sau OMs) poate fi litiată selectiv şi tratată cu amida Weinreb **15-5** pentru a da cetona **15-2**. Cetona **15-2** poate fi convertită la alcoolul terţiar **15-3** ( $Y^1 =$  de exemplu,  $CF_3$  sau  $CF_2H$ ) cu silanul **15-6** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiţii standard (de exemplu, în prezenţa TBAF sau  $PPh_3$  şi DMPU). Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **15-3** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **15-4** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiţii standard (de exemplu, în prezenţa unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, a unui catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro [bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, şi o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compuşii furnizaţi aici pot fi sintetizaţi din intermediarii **15-4** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

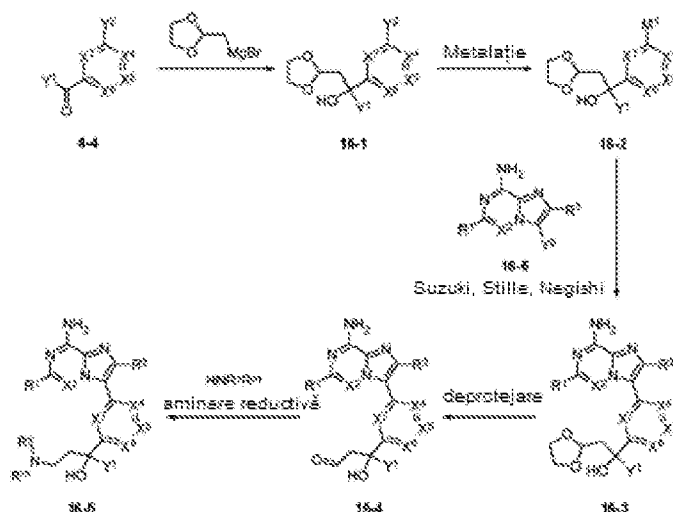
Schema XV.



Compuşii cu Formula (I) pot fi preparaţi aşa cum se arată în **Schema XVI**. De exemplu, cetona **4-4** poate fi reacţionată cu o nucleofilă (de exemplu, un reactiv Grignard sau reactiv de alchilitiu) pentru a da alcoolul terţiar **16-1**. Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **16-1** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **16-2** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiţii standard (de exemplu, în prezenţa unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro [bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, şi o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Biciclu **16-6** (unde  $Y^9$  este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (de exemplu, OTf sau OMs)) poate fi cuplat cu **16-2** (unde  $M^1$  este un acid boronic, boronat ester, trifluorborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat, cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau Zn) sub condiţii Suzuki standard (de exemplu, în prezenţa unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II), complex cu

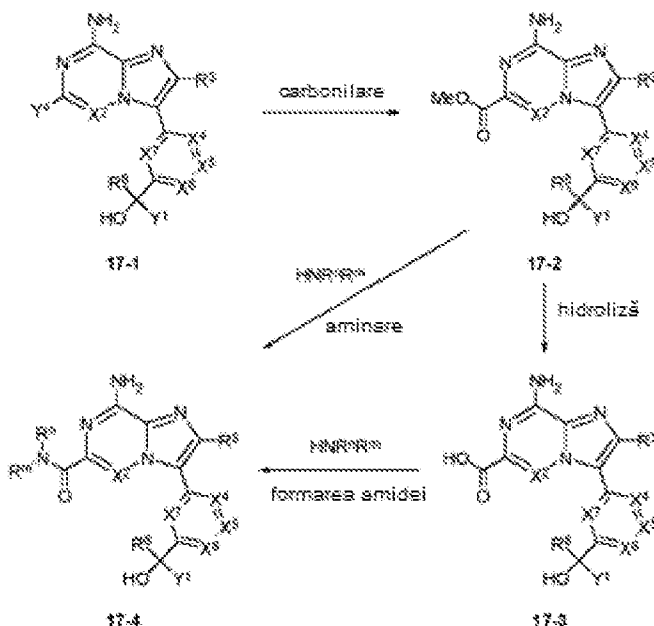
diclorometan și o bază (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **16-3**. Deprotejarea acetalului **16-3** sub condiții acide (de exemplu, HCl apos) poate da aldehida **16-4**. Aldehida **16-4** poate suferi aminarea reductivă cu o varietate de amine (de exemplu,  $R^m$  și  $R^n$  pot fi fiecare  $R^k$ ) sub condiții standard (de exemplu, metilamină) pentru a da compuși **16-5**.

Schema XVI.



Compuși cu Formula (I) pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema XVII**. De exemplu, halogenura  $Y^4$  în **17-1** poate fi convertită la esterul **17-2** prin condiții de carbonilare (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu, monoxid de carbon, și un alcool cum ar fi metanol). Esterul **17-2** poate fi convertit la amida **17-4** (de exemplu, în care  $R^m$  și  $R^n$  pot fi fiecare  $R^k$ ) utilizând condiții de aminare (de exemplu,  $AlMe_3$ ) cu amine adecvate. Alternativ, esterul **17-2** poate fi hidrolizat la acidul **17-3** sub condiții standard, (de exemplu, LiOH) și cuplarea acidului **17-3** cu amine (de exemplu, metilamină) utilizând condiții de cuplare standard a amidei (de exemplu, HATU sau HOAt) poate produce amidele **17-4**.

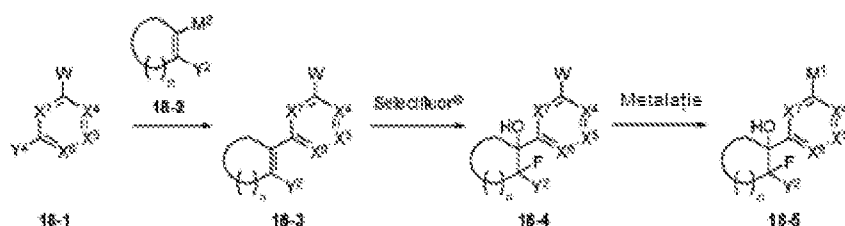
Schema XVII.



Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XVIII**. De exemplu, halogenura **18-1** (de exemplu,  $Y^4$  este Cl, Br, sau I) poate fi cuplată cu

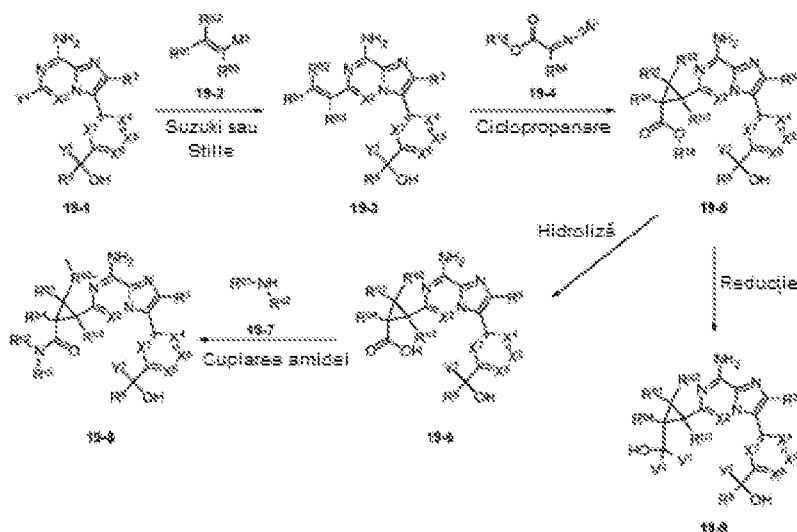
- alchena ciclică **18-2** unde  $M^2$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat, cum ar fi  $Sn(Bu)_3$  sau  $Zn$ , sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II), complex cu diclorometan și o bază (*de exemplu*, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **18-3**. Alchena ciclică **18-3** poate fi convertită la alcoolul fluorinat **18-4** cu un reactiv cum ar fi Selectfluor® și apă. Halogenul W (*de exemplu*, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (*de exemplu*, OTf sau OMs) a alcoolului **18-4** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **18-5** (*de exemplu*,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau  $Zn$ ) sub condiții standard (*de exemplu*, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **18-5** utilizând metodele descrise în **Schema I**.

Schema VIII.



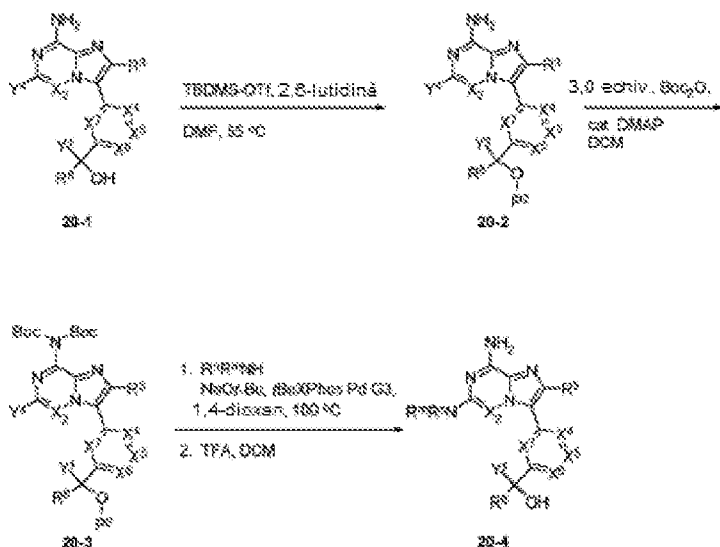
- Compușii cu Formula (I) pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema XIX**. Compusul **19-1**, unde  $Y^4$  este un halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I), poate fi cuplat cu **19-2**, unde  $M^5$  este un acid boronic, boronat ester, trifluoroborat de potasiu, sau un metal substituit adecvat cum ar fi  $Sn(Bu)_3$ , sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan și o bază (de exemplu, o bază carbonat) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) pentru a da compusul **19-3**, unde  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ , și  $R^{b3}$  pot fi în mod independent H sau  $R^b$ . Ciclopropanarea în prezența compusului diazo **19-4**, unde  $R^{14}$  este o grupare alchil (de exemplu, etil sau *tert*-butil) și  $R^{b4}$  poate fi H sau  $R^b$ , și opțional un catalizator adecvat (de exemplu,  $Rh_2(OAc)_4$ ,  $Rh_2(S-DOSP)_4$ ,  $Cu(OTf)_2$ , sau meso-tetrafenilporfin de cobalt(II)) poate da compusul **19-5**. Esterul **19-5** poate fi hidrolizat la acidul **19-6** sub condiții standard (de exemplu, NaOH apoasă), și cuplarea acidului **19-6** cu amina **19-7**, unde  $R^{c1}$  și  $R^{c2}$  pot fi în mod independent  $R^c$ , utilizând condiții de cuplare standard ale amidei (de exemplu, HATU sau HOAt în prezența unei baze amine cum ar fi *N,N*-diizopropiletilamină) poate produce amida **19-8**. Alternativ, reducerea esterului **19-5** cu un reactiv adecvat (de exemplu,  $LiAlH_4$  sau  $LiAlD_4$ ) poate produce alcoolii **19-9**, unde  $V^1$  poate fi H sau D.

Schema XIX.



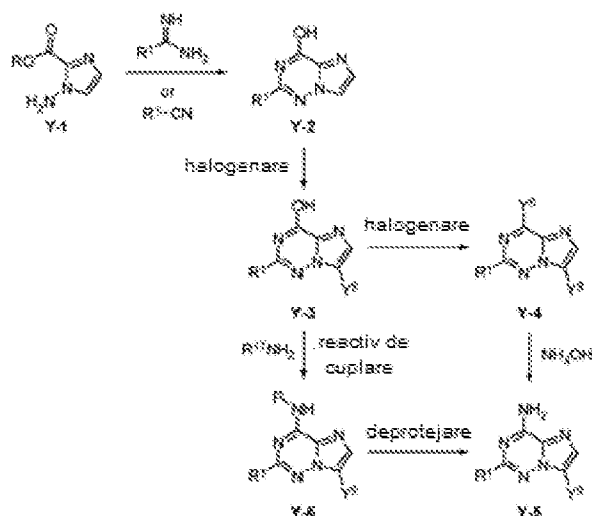
Compușii cu **Formula (I)** pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema XX**. Radicalul alcool de structură generală **20-1** poate fi protejat cu o grupare de protecție adecvată ( $P^2$ ), cum ar fi o grupare de protecție silil (*de exemplu* terț-butildimetilsilil) pentru a da alcoolul protejat **20-2**. Azotul miezului de imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină poate fi protejat cu o grupare de protecție adecvată, cum ar fi o grupare mono- sau di-Boc pentru a da **20-3**. Legătura C-N a **20-4** (*de exemplu*, în care  $R^m$  și  $R^n$  pot fi fiecare  $R^a$ ) ar putea fi construită utilizând condiții de cuplare încrucișată catalizate metalic, cum ar fi condițiile de cuplare Buchwald-Hartwig (Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. Chem. Rev. 2016, 116, 12564.; Messaoudi, S., și colab. ACS Catal. 2015, 5 (2), 1386.). De exemplu, **20-3** ar putea fi cuplat cu o amină, anilină, heteroanilină, sau amidă în prezența unei baze ( $CS_2CO_3$ ,  $NaOt-Bu$ , *etc.*) și a unui catalizator, cum ar fi paladiu în combinație cu un ligand Buchwald sau utilizând un sistem pre-catalizator Buchwald. După cuplarea C-N, grupările de protecție pot fi îndepărtate utilizând condiții standard, fie secvențial sau într-un singur recipient, cum ar fi TFA/DCM sau HCl 4 N în 1,4-dioxan pentru îndepărtarea unui alcool protejat cu silil și a unei heteroaniline protejate cu Boc.

Schema XX.



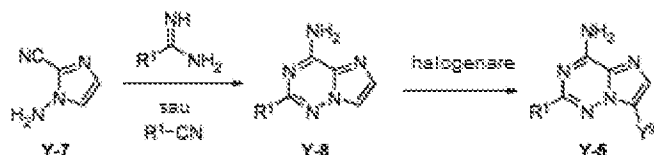
Intermediarii **1-1** (**Schemă I**) utili pentru prepararea compușilor cu **Formula (I)**, cum ar fi în care  $X^2$  este N și de substituție variabilă la  $R^1$ , pot fi preparați prin metoda prezentată în **Schema Y**. Condensarea **Y-1** cu o amidină la temperatură ridicată (de exemplu, 80 până la 95°C) într-un solvent adecvat (de exemplu, EtOH) dau intermediarul biciclic **Y-2**. Alternativ, **Y-1** poate fi tratat cu un nitril și acid (de exemplu, HCl) într-un solvent adecvat (de exemplu, dioxan) la temperatură ridicată (de exemplu, 100 până la 110°C) pentru a da **Y-2**. În unele cazuri de ciclizare utilizarea de nitrili necesită ca amestecul de reacție să fie făcut bazic în a doua etapă pentru a facilita ciclizarea. Intermediarul **Y-2** poate fi halogenat cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă,  $Br_2$  sau N-iodosuccinimidă pentru a da halogenura **Y-3** unde  $Y^9$  este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Halogenarea dehidrativă (de exemplu, prin tratarea cu un reactiv cum ar fi  $POCl_3$  sau  $POBr_3$ ) poate produce compusul **Y-4** unde  $Y^6$  este un halogen (de exemplu, Cl sau Br). Substituția aromatică nucleofilică a halogenurii de **Y-4** cu amoniac (de exemplu, utilizând soluție  $NH_4OH$  apoasă) poate furniza intermediarii **Y-5**, utili pentru prepararea compușilor cu **Formula (I)**. Alternativ, intermediarul **Y-3** poate fi condensat cu o amină  $R^{17}NH_2$  (de exemplu, p-metoxibenzilamină) cu un reactiv de cuplare (de exemplu, BOP) pentru a da intermediarul **Y-6**. Deprotejarea **Y-6** (de exemplu, utilizând TFA) poate da **Y-5**.

Schema Y.



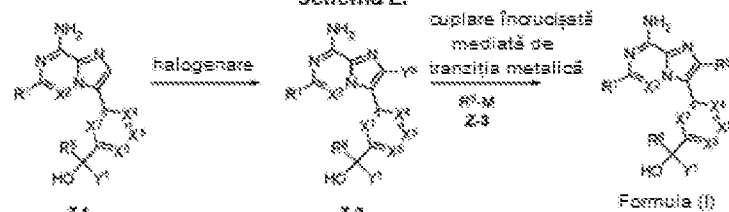
Alternativ, intermediarii 1-1 (**Schema I**) utili pentru prepararea compușilor cu Formula (I), cum ar fi în care  $X^2$  este N și de substituție variabilă la  $R^1$ , pot fi preparați prin metoda prezentată în **Schema Y-B**. Condensarea **Y-7** cu o amidină la temperatură ridicată (de exemplu, 80 până la 95°C) într-un solvent adecvat (de exemplu, EtOH) dau intermediarul biciclic **Y-8**. Alternativ, **Y-7** poate fi tratat cu un nitril și acid (de exemplu, HCl) într-un solvent adecvat (de exemplu, dioxan) la temperatură ridicată (de exemplu, 100 până la 110°C) pentru a da **Y-8**. În unele cazuri de ciclizare utilizarea de nitrili necesită ca amestecul de reacție să fie făcut bazic în a doua etapă pentru a facilita ciclizarea. Intermediarul **Y-8** poate fi halogenat cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă,  $Br_2$  sau N-iodosuccinimidă pentru a da intermediarii **Y-5**, utili pentru prepararea compușilor cu Formula (I).

Schema Y-B.



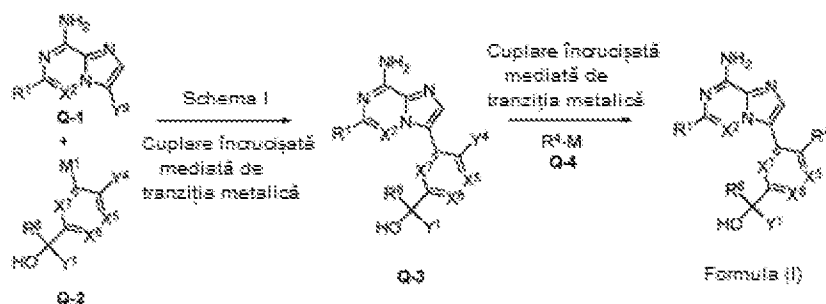
Substituenții la  $R^3$  pot fi introduși urmând procedura prezentată în **Schema Z**. Intermediarul **Z-1** poate fi halogenat cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă,  $Br_2$  sau N-iodosuccinimidă pentru a da halogenura **Z-2** unde  $Y^9$  este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Gruparea halo  $Y^9$  a **Z-2** poate fi cuplată la  $R^3-M$  (**Z-3**) (de exemplu, M este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , Zn sau Al) sub condiții standard pentru Suzuki, Stille, Negishi și altele asemenea, în prezența unui catalizator de paladiu, și unde este adecvat, a unei baze, pentru a da compușii cu Formula (I).

Schema Z.



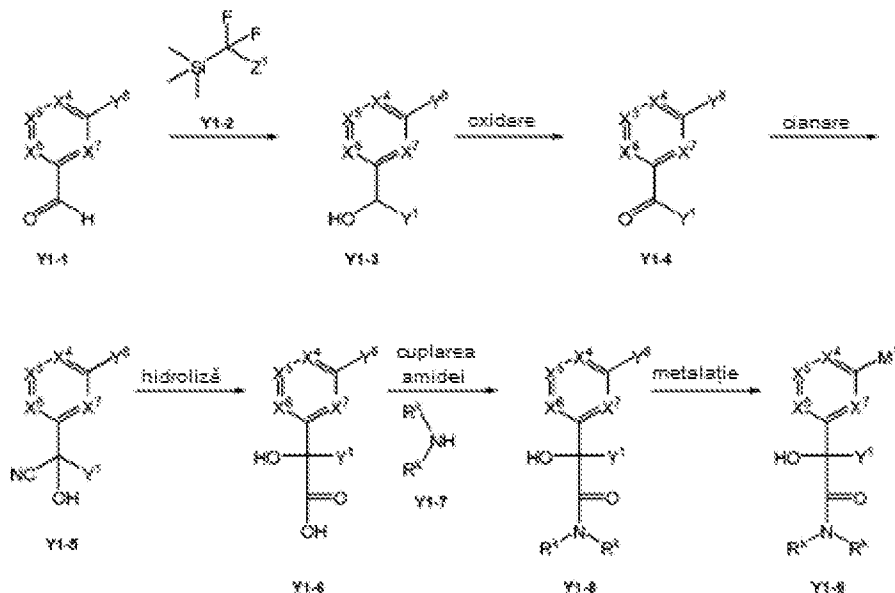
Substituenții la  $R^4$  pot fi introduși urmând procedura prezentată în **Schema Q**. Intermediarul **Q-1** poate fi cuplat selectiv cu **Q-2** care poartă un substituent halogen  $Y^4$  (de exemplu, Cl) pentru a da intermediarul **Q-3**. Gruparea halo  $Y^4$  a **Q-3** poate fi cuplată la  $R^4-M$  (**Q-4**) (de exemplu, M este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , Zn sau Al) sub condiții standard pentru Suzuki, Stille, Negishi și altele asemenea, în prezența unui catalizator de paladiu și unde este adecvat, a unei baze, pentru a da compușii cu Formula (I), în care  $X^4$  este  $CR^4$ .

Schema Q.



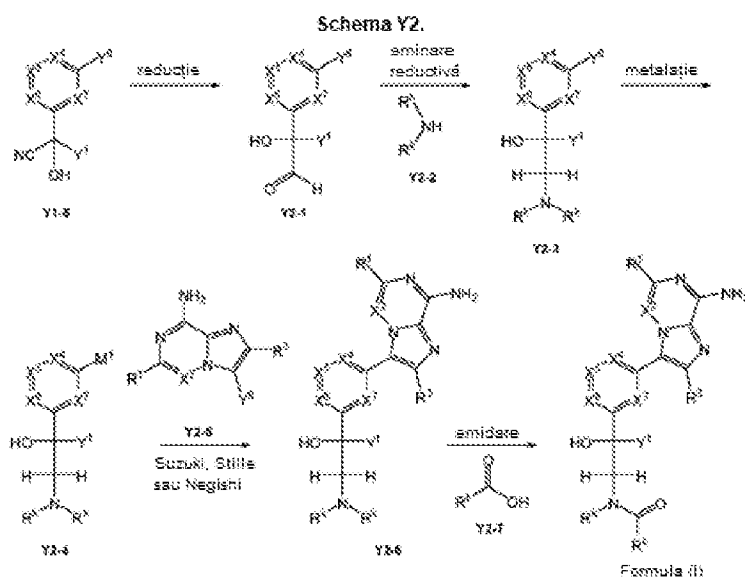
Intermediarii pentru fabricarea compuşilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema Y1**. Materiile prime adecvate **Y1-1**, unde  $Y^8$  este un halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (de exemplu, OTf sau OMs), pot fi convertite cu silan **Y1-2** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau PPh<sub>3</sub> și DMPU) pentru a da alcoolul secundar **Y1-3** (de exemplu,  $Y^1$  este CF<sub>3</sub> sau CHF<sub>2</sub>). Oxidarea alcoolului secundar **Y1-3** sub condiții standard (de exemplu, oxidare Swern sau oxidare Dess-Martin) poate da cetona **Y1-4**. Cetona **Y1-4** poate fi convertită la cianohidrina **Y1-5** sub condiții standard (de exemplu, în prezența KCN, TMSCN, și 18-crown-6). Cianohidrina **Y1-5** poate fi convertită la acidul carboxilic **Y1-6** sub condiții de hidroliză acidice standard (de exemplu, HCl sau HBr în apă (Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 289 și 131)) sau condiții de hidroliză bazice standard (de exemplu, NaOH în apă (Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 321)). Acidul carboxilic **Y1-6** poate fi cuplat cu amina **Y1-7** sub condiții standard de formare a amidei (de exemplu, conversia acidului **Y1-6** la clorura acidă (de exemplu, cu clorură de oxalil) și condensarea cu amină **Y1-7**) pentru a da amida **Y1-8**. Alternativ, cianohidrina **Y1-5** poate fi convertită direct la amida primară **Y1-8** (unde  $R^k$  este H) cu HCl concentrat și HCl gazos (J. Med. Chem. 2003, 46, 2494-2501). Gruparea  $Y^8$  a **Y1-8** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **Y1-9** (de exemplu,  $M^1$  este B(OH)<sub>2</sub>, Bpin, BF<sub>3</sub>K, Sn(Bu)<sub>3</sub>, sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **Y3-6** utilizând metodele descrise în schemele de aici (de exemplu, **Schema 1**).

Schema Y1.



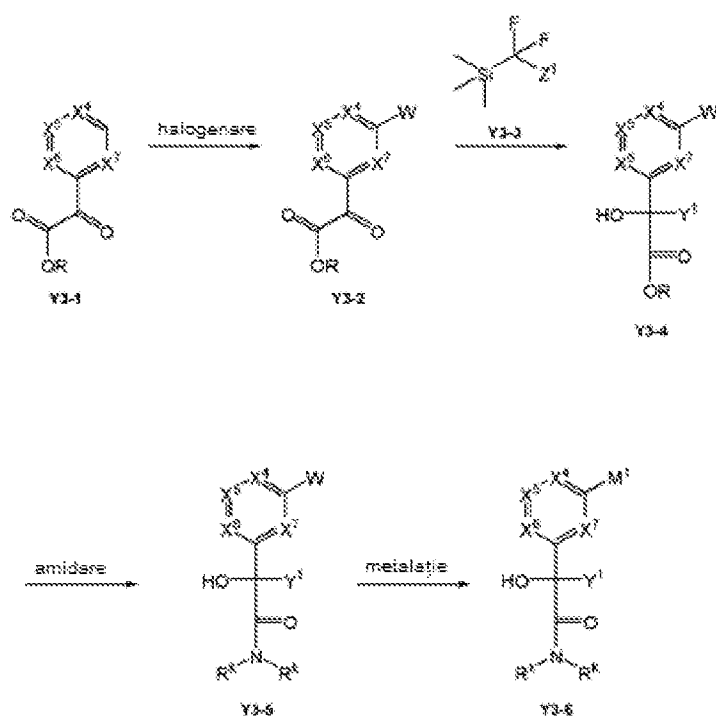
Compușii cu **Formula (I)** pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema Y2**. Cianohidrina **Y1-5** (din **Schema Y1**) poate fi convertită la aldehida **Y2-1** după reducere (de exemplu, în prezența unui agent reducător cum ar fi DIBAL-H (pentru o revizie vezi Synthesis 1975, 10, 617-630)). Aldehida **Y2-1** poate fi convertită la amina **Y2-3** sub condiții standard de aminare reductivă cu amina **Y2-2** și un agent reducător adecvat (de exemplu, borohidruură de sodiu, triacetoxiborohidruură de sodiu, sau cianoborohidruură de sodiu). Alternativ, cianohidrina **Y1-5** poate fi redusă direct la amina **Y2-3** unde

$R^k$  este hidrogen sub condiții standard (de exemplu,  $LiAlH_4$  în  $Et_2O$ ). Gruparea  $Y^8$  a **Y2-3** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **Y2-4** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, un catalizator de paladiu, cum ar fi diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu) și apoi cuplat la **Y2-5** unde  $Y^9$  este un halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (de exemplu, OTf sau OMs) sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0), diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II), sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) complex cu diclorometan, și o bază (de exemplu, o bază carbonat, cum ar fi carbonat de sodiu sau carbonat de potasiu)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)), sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)) pentru a da **Y2-6**. Amina **Y2-6** poate fi cuplată cu acidul carboxilic **Y2-7** sub condiții standard de formare a amidei (de exemplu, în prezența unui reactiv de cuplare, cum ar fi HATU, și aminei, cum ar fi diizopropiletilamină) pentru a da compușii cu **Formula (I)**.



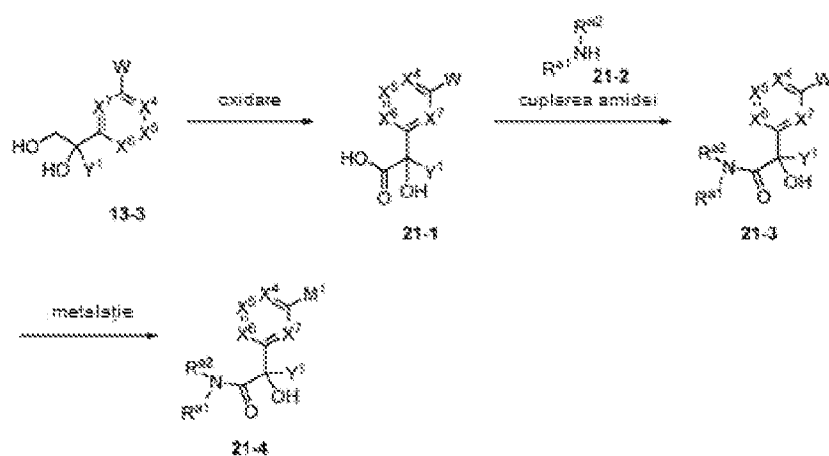
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema Y3**. Keto-esterul **Y3-1** poate fi halogenat cu reactivi adecvați, cum ar fi N-clorosuccinimidă, N-bromosuccinimidă, sau N-iodosuccinimidă pentru a da **Y3-2** unde W este o grupare halo (de exemplu, Cl, Br, sau I). Cetona **Y3-2** poate fi convertită la alcoolul terțiar **Y3-4** cu silan **Y3-3** unde  $Z^1$  este un halogen (de exemplu, F sau Br sau H) sub condiții standard (de exemplu, în prezența TBAF sau  $PPh_3$  și DMPU). În unele cazuri  $Z^1$  poate fi H în care poate fi formată o grupare  $CHF_2$  ( $Y^1$ ). Esterul **Y3-4** poate fi convertit la amida primară (**Y3-5**,  $R^k$  este hidrogen) sub condiții standard (de exemplu, amoniac în metanol și opțional o bază, cum ar fi carbonat de cesiu) sau secundară și amide terțiare (**Y3-5**) sub condiții standard (de exemplu,  $AlMe_3$  și o amină adecvată  $NHR^kR^k$ , în care fiecare  $R^k$  poate fi  $R^a$ ). Gruparea W a **Y3-5** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **Y3-6** (de exemplu,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron; o bază, cum ar fi acetat de potasiu; un catalizator de paladiu, cum ar fi tris(dibenzilidenacetondipaladiu(0); și opțional un ligand, cum ar fi 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **Y3-6** utilizând metodele descrise în schemele de aici (de exemplu, **Schema I**).

Schema Y3.



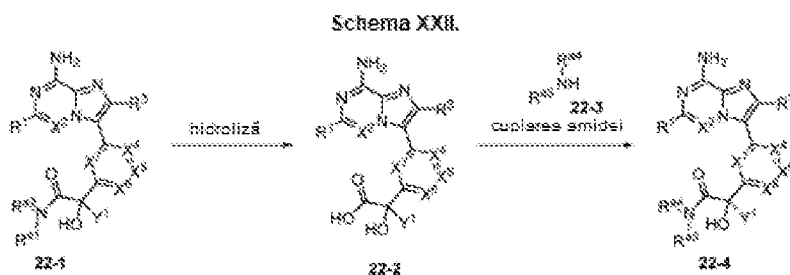
Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XXI**. Diolul **13-3** unde W este un halogen (*de exemplu*, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (*de exemplu*, OTf sau OMs) poate fi oxidat sub condiții standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator metalic de tranziție, cum ar fi platină pe carbon în prezența unei surse de oxigen, cum ar fi aer) pentru a da acidul  $\alpha$ -hidroxi carboxilic **21-1**. Cuplarea acidului **21-1** cu amina **21-2** unde  $R^{a1}$  și  $R^{a2}$  pot fi în mod independent  $R^a$  utilizând condiții standard de cuplare a amidei (*de exemplu*, formarea clorurii acide cu un reactiv adecvat, cum ar fi clorura de oxalil, și stingerea ulterioară *in situ* cu amina **21-2**) poate produce amida **21-3**. Gruparea W a **21-3** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **21-4** (*de exemplu*,  $M^1$  este  $B(OH)_2$ , Bpin,  $BF_3K$ ,  $Sn(Bu)_3$ , sau Zn) sub condiții standard (*de exemplu*, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron; o bază, cum ar fi acetat de potasiu; un catalizator de paladiu, cum ar fi tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0); și opțional un ligand, cum ar fi 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil). Compușii furnizați aici pot fi sintetizați din intermediarii **21-4** utilizând metodele descrise în schemele de aici (de exemplu, **Schema I**).

Schema XXI.



Compușii cu **Formula (I)** pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema XXII**. Hidroliza amidei **22-1** unde  $R^{a1}$  și  $R^{a2}$  pot fi în mod independent  $R^a$  sub condiții standard (de exemplu, încălzirea în prezența HCl apos) poate da acidul **22-2**. Cuplarea acidului **22-2** cu amina **22-3** unde  $R^{a3}$  și  $R^{a4}$  pot fi în mod independent  $R^a$  utilizând condiții de cuplare standard ale amidei (de

exemplu, formarea clorurii acide cu un reactiv adecvat, cum ar fi clorura de oxalil, și stingerea ulterioară *in situ* cu amina **22-3**) poate produce amida **22-4**.

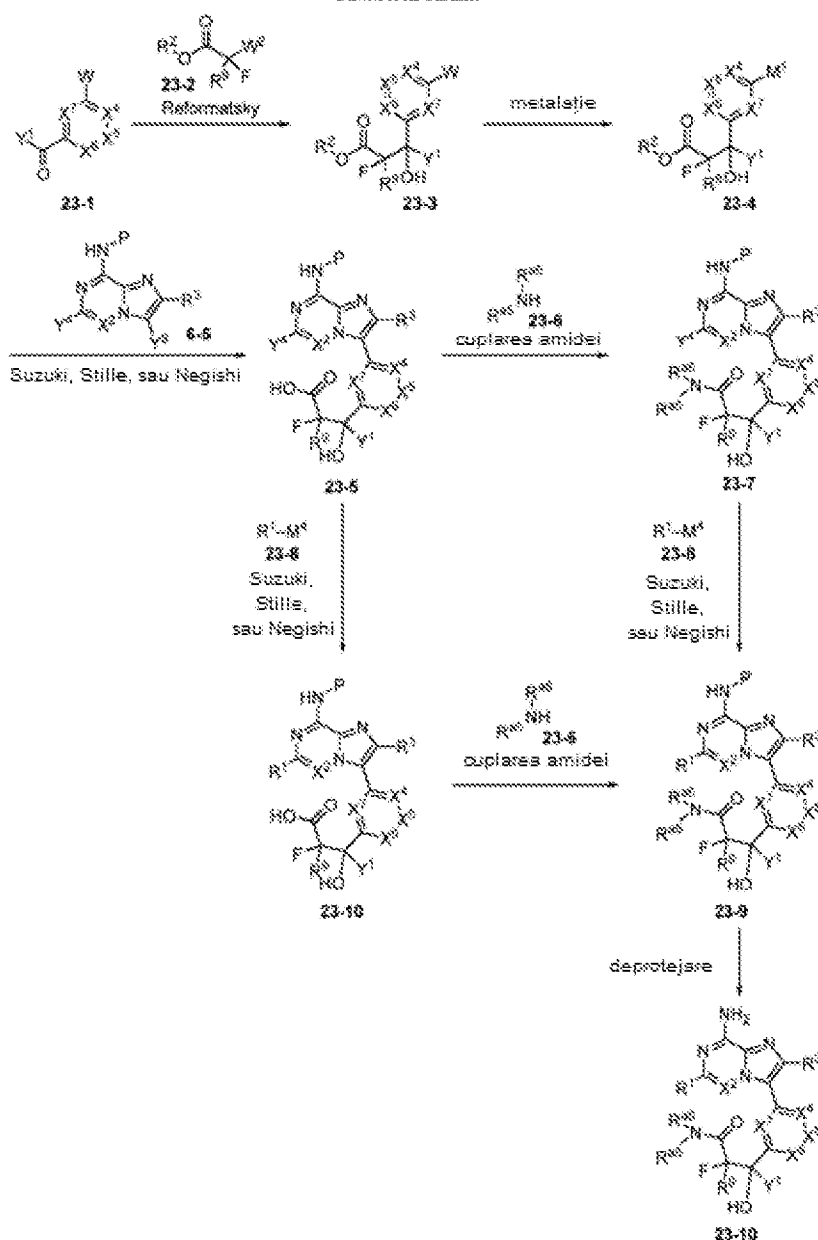


Compușii cu **Formula (I)** pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema XXIII**. Cetona **23-1** unde W este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) pot fi convertite la alcoolul **23-3** prin condiții Reformatsky standard (de exemplu, în prezența unui metal, cum ar fi zinc sau indiu, și a unui  $\alpha$ -haloester **23-2** unde W<sup>2</sup> este halogen (de exemplu, Cl, Br, sau I) și R<sup>2</sup> este o grupare alchil C<sub>1-6</sub>). Halogenul W (de exemplu, Cl, Br, sau I) sau gruparea pseudohalo (de exemplu, OTf sau OMs) a alcoolului **23-3** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **23-4** (de exemplu, M<sup>1</sup> este B(OH)<sub>2</sub>, Bpin, BF<sub>3</sub>K, Sn(Bu)<sub>3</sub>, sau Zn) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron, a unui catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro [bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, și o bază, cum ar fi acetat de potasiu). Biciclul opțional protejat (de exemplu, P = acetyl, *tert*-butoxicarbonil, sau p-metoxibenzil) **6-5** poate fi cuplat cu metalul **23-4** sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II), complex cu diclorometan și o bază (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **23-5**. În unele cazuri, hidroliza ulterioară a esterului (-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>) sub condiții standard (de exemplu, în prezența unei baze cum ar fi hidroxid de sodiu sau a unui acid cum ar fi HCl sau acidul trifluoroacetic) poate fi necesară pentru a da acidul **23-5**. Cuplarea acidului **23-5** cu amina **23-6** unde R<sup>a5</sup> și R<sup>a6</sup> pot fi în mod independent R<sup>a</sup> utilizând condiții standard de cuplare ale amidei (de exemplu, în prezența unui reactiv de cuplare peptidic, cum ar fi hexafluorofosfatul de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu, și a unei baze amine, cum ar fi N,N-diizopropiletilamină) poate produce amida **23-7**. Compusul **23-7** poate fi cuplat cu metalul **23-8** sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II), complex cu diclorometan și o bază (de exemplu, o bază carbonat)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **23-9**.

Alternativ, compusul **23-5** poate fi cuplat cu metalul **23-8** sub condiții Suzuki standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II), complex cu diclorometan și o bază (de exemplu, a carbonat bază)) sau condiții Stille standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da compusul **23-10**. Cuplarea acidului **23-10** cu amina **23-6** utilizând condiții standard de cuplare ale amidei (de exemplu, în prezența unui reactiv de cuplare peptidic, cum ar fi hexafluorofosfatul de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu, și a unei baze amine, cum ar fi N,N-diizopropiletilamină) poate produce amida **23-9**.

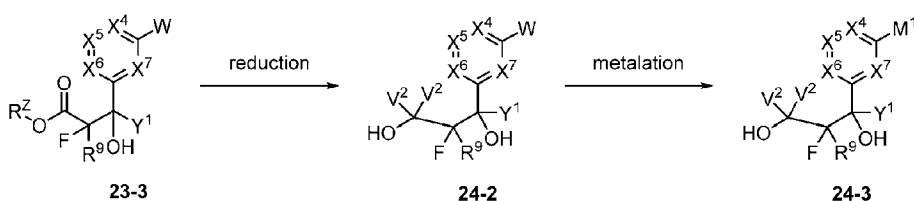
După cuplare, grupările de protecție alese opțional pot fi îndepărtate în condiții adecvate pentru îndepărtarea lor care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în **23-9** (de exemplu, expunerea la HCl apos sau la acid trifluoroacetic) pentru a da compusul rezultat **23-10**.

Schema XXIII.



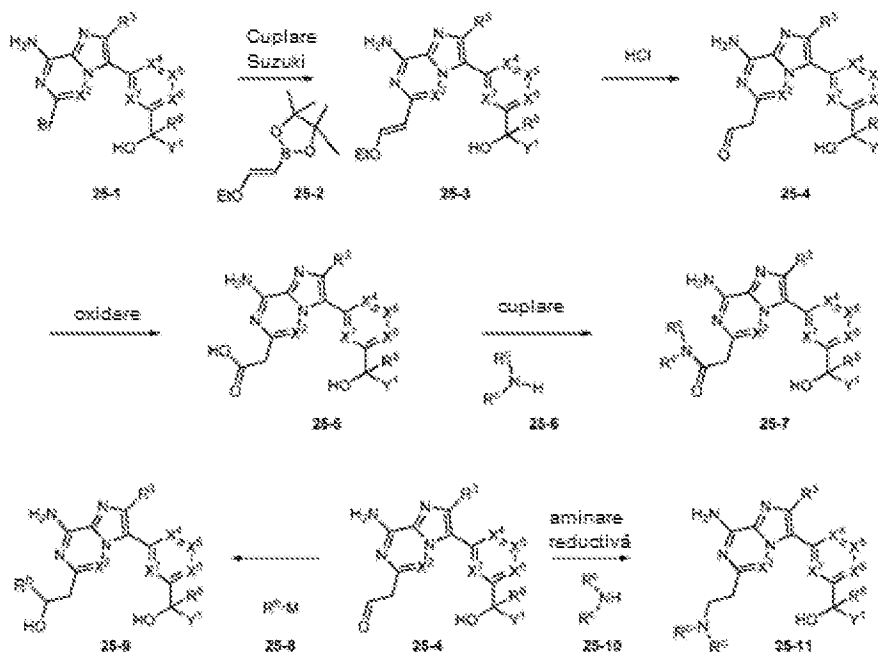
Intermediarii pentru fabricarea compuşilor furnizaţi aici pot fi preparaţi aşa cum se arată în **Schema XXIV**. Esterul **23-3** unde W este un halogen (*de exemplu*, Cl, Br, sau I) sau pseudohalogen (*de exemplu*, OTf sau OMs) poate fi redus cu un reactiv adecvat (*de exemplu*, NaBH<sub>4</sub> sau NaBD<sub>4</sub>) pentru a da alcoolul **24-2** unde V<sup>2</sup> poate fi H sau D. Gruparea W a **24-2** poate fi convertită la un metal substituit adecvat **24-3** (*de exemplu*, M<sup>1</sup> este B(OH)<sub>2</sub>, Bpin, BF<sub>3</sub>K, Sn(Bu)<sub>3</sub>, sau Zn) sub condiţii standard (*de exemplu*, în prezenţa unui reactiv diboron cum ar fi bis(pinacolato)diboron; a unei baze, cum ar fi acetat de potasiu; şi a unui catalizator de paladiu, cum ar fi dicloro [bis(trifenilfosforanil)]paladiu sau bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan). Compuşii furnizaţi aici pot fi sintetizaţi din intermediarii **24-3** utilizând metodele descrise în schemele de aici (*de exemplu*, **Schema I**).

Scheme XXIV.

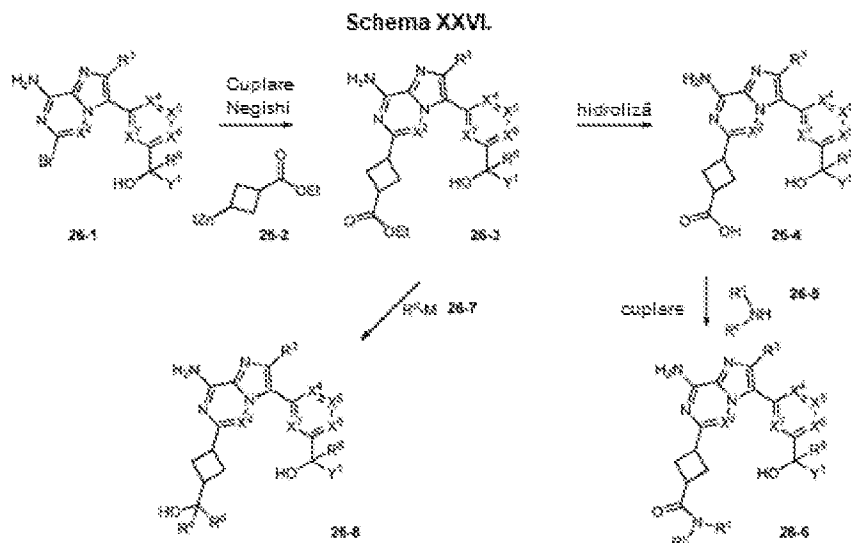


Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XXV**. De exemplu, bromura 25-1 poate fi convertită la vinilul eter 25-2 sub condiții standard pentru cuplare Suzuki sau Negishi (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu, și un organoboran sau organozinc cum ar fi 25-2). Vinil eterul 25-3 poate fi convertit la aldehida 25-4 sub tratament acid (de exemplu, în prezența HCl în THF). Aldehida 25-4 poate fi convertită la acid carboxilic 25-5 sub condiții de oxidare Pinnick standard (de exemplu, în prezența NaClO<sub>2</sub> și 2-metil-2-butenei). Acidul 25-5 poate fi convertit la amida 25-7 utilizând condiții standard de sinteză a amidei (de exemplu, cuplarea 25-5 cu amina 25-6 utilizând reactiv de cuplare cum ar fi HATU). Aldehida 25-4 poate fi de asemenea convertită la alcoolul 25-9 utilizând adăugarea nucleofilică (de exemplu, în prezența organomagneziului sau organolitului cum ar fi reactivul Grignard). Aldehida 25-4 poate fi de asemenea convertită la amina 25-11 sub condiții standard pentru aminarea reductivă (de exemplu, în prezența aminei cum ar fi 25-10, și reactivului de reducere cum ar fi NaBH(OAc)<sub>3</sub>).

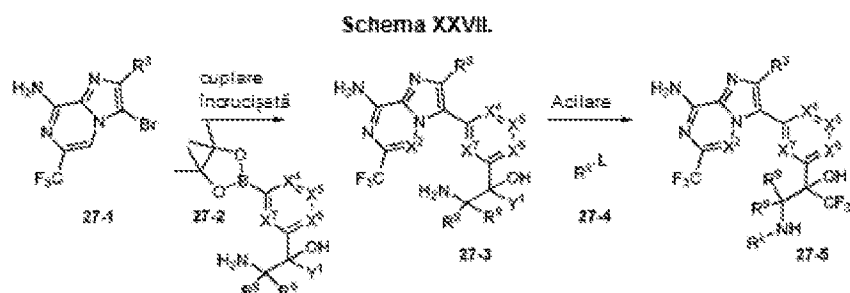
Schema XXV.



Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XXVI**. De exemplu, bromura 26-1 poate fi convertită la esterul 26-3 sub condiții de cuplare Negishi (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi diclorura de [1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladiu(II), și un organozinc cum ar fi 26-2). Esterul 26-3 poate fi convertit la acidul carboxilic 26-4 sub condiții de hidroliză (de exemplu, în prezența apei și bazei cum ar fi LiOH). Acidul 26-4 poate fi convertit la amida 26-6 utilizând condiții standard de sinteză a amidei (de exemplu, cuplarea 26-5 cu amina 26-6 utilizând reactiv de cuplare cum ar fi HATU). Esterul 26-3 poate fi de asemenea convertit la alcoolul 26-8 utilizând adiția nucleofilică (de exemplu, în prezența organomagneziului sau organolitului cum ar fi reactivul Grignard).

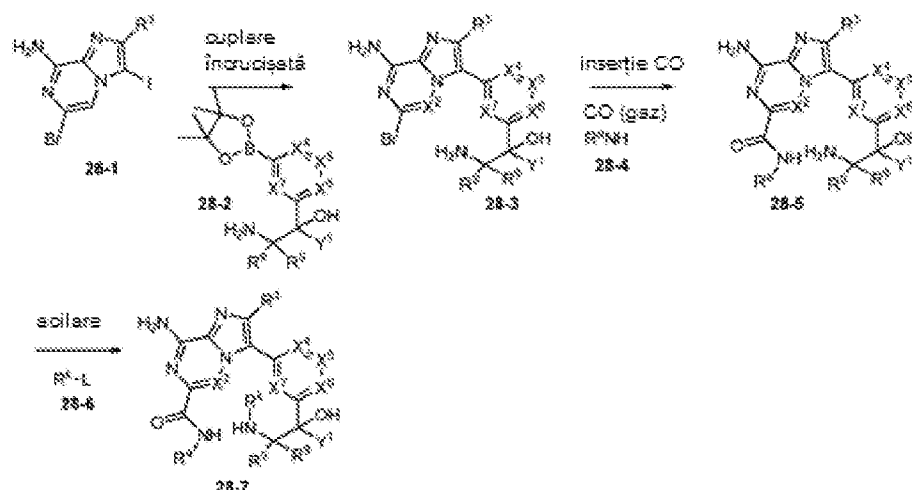


Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în Schema XXVII. De exemplu, bromura **27-1** poate fi convertită la amina **27-3** sub condiții standard pentru cuplarea Suzuki sau Negishi (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu, și a unui organoboran sau organozinc cum ar fi **27-2**). Amina **27-3** poate fi convertită la amida **27-5** utilizând condiții de acilare standard (de exemplu, cuplarea aminei **27-3** cu un acid carboxilic utilizând reactiv de cuplare cum ar fi HATU).



Intermediarii pentru fabricarea compușilor furnizați aici pot fi preparați așa cum se arată în Schema XXVIII. De exemplu, iodura **28-1** poate fi convertită la bromura amino **28-3** sub condiții standard pentru cuplarea Suzuki sau Negishi (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu, și a unui organoboran sau organozinc cum ar fi **28-2**). Bromura amino poate fi convertită la amida amino **28-5** sub condiții de carbonilare (de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu, monoxid de carbon, și amina **28-4**). Amida amino **28-5** poate fi convertită la bis-amida **28-7** utilizând condiții de sinteză standard a amidei (de exemplu, cuplarea **28-5** cu acidul carboxilic **28-6** utilizând reactiv de cuplare cum ar fi HATU). Amida amino **28-5** poate fi convertită la amida **28-7** utilizând condiții de acilare standard (de exemplu, cuplarea aminei **4-5** cu un acid carboxilic utilizând reactiv de cuplare cum ar fi HATU).

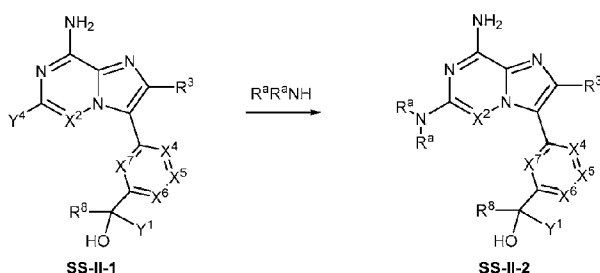
Schema XXVIII.



Compușii cu **Formula (I)** în care R<sup>1</sup> este un alchil substituit cu hidroxil pot fi preparați așa cum se arată în **Schema XXIX**. Esterul **SS-3** poate fi hidrolizat sub condiții standard pentru hidroliză (de ex., LiOH sau NaOH în apă cu un cosolvent cum ar fi THF sau MeOH) pentru a furniza un acid carboxilic, care poate fi cuplat cu *N,O*-dimetil hidroxilamina sub condiții standard de cuplare a amidei (de exemplu, HATU și *N,N*-diizopropiletilamină) pentru a da amida Weinreb **SS-1**. Amida Weinreb **SS-1** poate fi reacționată cu două nucleofile diferite secvențial (de exemplu, R<sup>10</sup>-M și R<sup>11</sup>-M sunt reactivi Grignard sau reactivi de alchillitiu) pentru a furniza **SS-2**. Alternativ, reacția **SS-3** cu un exces de reactiv nucleofilic (R<sup>10</sup>-M) poate furniza **SS-4** în care ambele grupări R (R<sup>10</sup>) sunt aceleași. O altă metodă pentru prepararea **SS-2** în care R<sup>10</sup> și R<sup>11</sup> sunt diferite este prezentată în **Schema XXIX**. Esterul **SS-3** poate fi convertit la o aldehydă prin reducere la alcool utilizând un agent reducător adecvat (de exemplu, LiAlH<sub>4</sub>), urmat de oxidare (de exemplu, cu periodinan Dess-Martin) la aldehyda **SS-5**. Aldehyda **SS-5** poate fi tratată cu o nucleofilă adecvată, R<sup>10</sup>-M pentru a da alcoolul secundar, **SS-6**. Alcoolul **SS-6** poate fi oxidat la cetona **SS-7** (de exemplu, cu periodinan Dess-Martin), care poate fi tratat cu o a doua nucleofilă, R<sup>11</sup>-M, pentru a da **SS-2**. În unele realizări, R<sup>10</sup> și/sau R<sup>11</sup> sunt în mod independent R<sup>a</sup>.

[illegible]

**Schema XXX.**



Expresiile, „temperatura ambiantă“ sau „temperatura camerei“ sau „rt“ așa cum s-au utilizat în acest document, sunt înțelese în domeniu, și se referă în general la o temperatură, de exemplu, o temperatură de reacție, care este aproximativ temperatura camerei în care este efectuată reacția, de exemplu, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C.

Prepararea compușilor descriși aici poate implica protejarea și deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea pentru protejarea și deprotejarea, și selecția grupărilor de protecție adecvate, poate fi cu ușurință determinată de către o persoană calificată în domeniu. Chimia grupărilor de protecție poate fi găsită, de exemplu, în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. a 3-a, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Reacțiile pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (de exemplu,  $^1\text{H}$  sau  $^{13}\text{C}$ ), spectroscopia cu infraroșii, spectrofotometria (de exemplu, UV-vizibil), spectrometria de masă, sau prin metode cromatografice cum ar fi cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC), cromatografia de lichide-spectroscopia de masă (LCMS), sau cromatografia în strat subțire (TLC). Compușii pot fi purificați de către cei calificați în domeniu printr-o varietate de metode, incluzând cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) și cromatografia pe siliciu cu fază normală.

#### Metode de utilizare

Compușii, sărurile sau stereoizomerii acestora descriși aici inhibă activitatea kinazei PI3K $\gamma$ . Corespunzător, compușii, sărurile sau stereoizomerii descriși aici pot fi utilizați în metode de inhibare a kinazei PI3K $\gamma$  prin punerea în contact a kinazei cu oricare unul sau mai mulți dintre compușii, sărurile, sau compozițiile descrise aici. În unele realizări, compușii sau sărurile pot fi utilizate în metode de inhibare a activității PI3K $\gamma$  la un individ/pacient cu necesitatea de a inhiba prin administrarea unei cantități eficiente dintr-un compus sau săruri descrise aici. În unele realizări, modularea este prin inhibare. În unele realizări, punerea în contact este *in vivo*. În unele realizări, punerea în contact este *ex vivo*. În mod avantajos, compușii cum s-au descris aici demonstrează mai bine eficacitatea și profilele favorabile de siguranță și toxicitate în studiile pe animale.

În unele realizări, PI3K $\gamma$  include o mutație. O mutație poate fi un înlocuitor al unui aminoacid cu altul, sau o deleție a unui sau mai multor aminoacizi. În astfel de realizări, mutația poate fi prezentă în domeniul kinazic al PI3K $\gamma$ .

În unele realizări, compusul sau sarea inhibă în plus PI3K $\delta$ .

Compușii sau sărurile descrise aici pot fi selective. Prin „selective” se înțelege că compusul se leagă la, sau inhibă PI3K $\gamma$ , cu afinitate sau potență mai mari, respectiv, în comparație cu cel puțin o altă kinază. În unele realizări, compușii din divulgare sunt inhibitori selectivi de PI3K $\gamma$  față de PI3K $\delta$ , PI3K $\alpha$ , și PI3K $\beta$ . În unele realizări, compușii din divulgare sunt inhibitori selectivi de PI3K $\gamma$  față de PI3K $\alpha$  și PI3K $\beta$ . În unele realizări, selectivitatea poate fi de cel puțin aproximativ 2 ori, 3 ori, 5 ori, 10 ori, sau 20 ori față de PI3K $\delta$  după cum s-a măsurat prin teste descrise aici. În unele realizări, selectivitatea poate fi testată la o concentrație ATP de 2  $\mu\text{M}$  a fiecărei enzime. În unele realizări, selectivitatea compușilor din divulgare poate fi determinată prin teste celulare asociate cu activitatea particulară a kinazei PI3K.

Un alt aspect din prezenta divulgare se referă la metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu kinaza PI3K $\gamma$  la un individ (*de exemplu*, pacient) prin administrarea la individul care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente terapeutic sau doze dintr-unul sau mai mulți compuși din prezenta divulgare sau dintr-o compoziție farmaceutică a acestora. O boală sau tulburare asociată cu PI3K $\gamma$  poate include orice boală, tulburare sau afecțiune care este direct sau indirect legată de expresia sau activitatea PI3K $\gamma$ , incluzând nivelurile de activitate supraexprimate și/sau anormale.

În unele realizări, boala sau tulburarea este o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă.

În unele realizări, boala sau tulburarea este cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nonmicrocelular), melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer la uter, cancer renal, cancer gastric, sau sarcom. În unele realizări, sarcomul este tumoare Askin, sarcom botryoides, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwannom malign, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcoma, cistosarcom filode, protuberanțe de dermatofibrosarcom, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastică a celulelor rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extraskeletal, osteosarcom extraskeletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiosarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervului periferic (MPNST), neurofibrosarcom, rabdomiosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat.

În unele realizări, boala sau tulburarea este mezoteliom sau adenocarcinom. În unele realizări, boala sau tulburarea este adenocarcinom.

În unele realizări, boala sau tulburarea este leucemie mieloidă acută (de exemplu, leucemie monocitară acută), limfom limfocitic mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută a celulelor T (T-ALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitică granulară mare, neoplasm matur (periferic) al celulelor T (PTCL), limfom anaplazic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic. În unele realizări, neoplasmul matur

(periferic) al celulelor T (PTCL) este leucemia prolimfocitară a celulelor T, leucemia limfocitară granulară a celulelor T, leucemia agresivă a celulelor NK, micozele fungoide/sindromul Sezary, limfom naplastic cu celule mari (tip de celulă T), limfom cu celule T de tip enteropatie, leucemie cu celule T la adult/limfom, sau limfom angioimunoblastic cu celule T. În unele realizări, limfomul anaplazic cu celule mari (ALCL) este ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar.

În unele realizări, boala sau tulburarea este limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, Limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, xenoderom pigmentos, keratocantom, limfom limfoplasmatic, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoidă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemia celulei plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom înăbușit (mielom aka asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari.

MDSC (celule dupresoare derivate din mieloid) sunt un grup eterogen de celule imune de origine mieloidă (o familie a celulelor care provin din celulele stem ale măduvei osoase). MDSC-urile se extind puternic în situații patologice cum ar fi infecțiile cronice și cancerul, ca rezultat al unei hematopoieze alterate. MDSC-urile sunt discriminate din alte tipuri de celule mioide în care ele posedă activități imunosupresive puternice mai degrabă decât proprietăți imunostimulatoare. Similar cu alte celule mioide, MDSC-urile interacționează cu alte tipuri de celule imune incluzând celulele T, celulele dendritice, macrofagele și celulele natural ucigașe pentru reglarea funcțiilor lor. În unele realizări, compușii, etc. descriși aici pot fi utilizați în metode legate de țesutul canceros (de exemplu, tumori) cu infiltrare ridicată de MDSC-uri, incluzând tumori solide cu nivel de bază ridicat de infiltrare de macrofage și/sau MDSC.

În unele realizări, boala sau tulburarea este limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, limfom limfoplasmatic, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoidă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemia celulei plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom înăbușit (mielom aka asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari.

În unele realizări, limfomul non-Hodgkin (NHL) este NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHL agresiv (aNHL).

În unele realizări, limfomul difuz cu celule B mari este limfom difuz cu celule B mari de tip celulă B activată (ABC), sau limfom difuz cu celule B mari cu celule B ale centrului germinal (GCB).

În unele realizări, limfomul Burkitt este limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau limfom de tip Burkitt.

În unele realizări, boala sau tulburarea este artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii (*de ex.*, rinită alergică), pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală (de exemplu, boală Crohn și colită ulcerativă), tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, restenoză, sau ateroscleroză.

În unele realizări, boala sau tulburarea este hipertropie la inimă, disfuncție miocită cardiacă, sindrom coronar acut, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșită cronică, presiune sanguină ridicată, ischemia, ischemie de reperfuzie, vasoconstricție, anemie (de exemplu, anemie hemolitică, anemie aplazică, sau anemia celulei roșii pure), infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, sepsis, boală grefă-versus-gazdă, transplant alogenic sau xenogenic, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), fibroză pulmonară idiopatică, anemie hemolitică autoimună, vasculită, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă.

În unele realizări, boala sau tulburarea este hipertropie la inimă, disfuncție miocită cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie de reperfuzie, vasoconstricție, anemie (de exemplu, anemie hemolitică, anemie aplazică, sau anemia celulei roșii pure), infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, sepsis, respingerea grefei, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă.

În unele realizări, boala sau tulburarea este boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

În unele realizări, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivată sau ITP refractară.

În unele realizări, vasculita este boală Behçet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangeită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită amestecată de crioglobulinemie (esențială sau indusă de virusul hepatitei C (HCV)), purpura Henoch-Schönlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică asociată cu anticorpii citoplasmei anti-neutrofile (ANCA) (AASV).

Prezenta divulgare mai furnizează un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

Prezenta divulgare mai furnizează utilizarea unui compus descris aici, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru prepararea unui medicament pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact” se referă la aducerea împreună a radicalilor indicați într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact” a PI3K cu un compus din divulgare include administrarea unui compus din prezenta divulgare la un individ sau pacient, cum ar fi un om, având PI3K, precum și, de exemplu, introducerea unui compus din divulgare într-o mostră conținând o preparare celulară sau purificată conținând PI3K.

Se crede că compușii prezentei divulgări cum s-a prevăzut aici (*de exemplu*, compușii cu Formula (I), sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora) sau oricare din realizările acestora, pot poseda profile farmacologice satisfăcătoare și proprietăți biofarmaceutice promițătoare, cum ar fi profilele toxicologice, metabolismul și proprietățile farmacocinetice, solubilitatea, și permeabilitatea. Se va înțelege că determinarea proprietăților biofarmaceutice adecvate este de competența unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, determinarea citotoxicității în celule sau inhibarea anumitor ținte sau canale pentru a determina potențiala toxicitate.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „individ” sau „pacient”, utilizați interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând mamifere, preferabil șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, sau primare, și cel mai preferabil oameni.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal care este căutat într-un țesut, sistem, animal, individ sau om de către un cercetător, medic veterinar, doctor sau alt clinician.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratarea” sau „tratament” se poate referi la unul sau mai multe dintre (1) inhibarea bolii; de exemplu, inhibarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, oprirea dezvoltării suplimentare a patologiei și/sau simptomatologiei); și (2) ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, inversarea patologiei și/sau simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

În unele realizări, compușii invenției sunt utili în prevenirea sau reducerea riscului de dezvoltare a oricăror din bolile la care se face referire aici; de exemplu, prevenirea sau reducerea riscului de a dezvolta o boală, afecțiune sau tulburare la un individ care poate fi predispus la boală, afecțiune sau tulburare dar încă nu experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii.

#### **Terapii de combinație**

##### **I. Terapii cu punct de control imun**

În unele realizări, inhibitorii PI3K $\gamma$  furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori cu punct de control imun pentru tratamentul cancerului cum s-a descris aici. Într-o realizare, combinația cu unul sau mai mulți inhibitori cu punct de control imun cum s-a descris aici poate fi utilizată pentru tratamentul melanomului. Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori cu punct de control imun. Exemple de inhibitori cu punct de control imun includ inhibitori împotriva moleculelor cu punct de control imun cum ar fi CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginază, HPK1, CD137 (cunoscută de asemenea ca 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula cu punct de control imun este o moleculă cu punct de control imun stimulator selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR și CD137.

În unele realizări, molecula cu punct de control imun este o moleculă cu punct de control inhibitoare selectată dintre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT, și VISTA. În unele realizări, compușii din divulgare furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau

mai mulți agenți selectați dintre inhibitori KIR, inhibitori TIGIT, inhibitori LAIR1, inhibitori CD160, inhibitori 2B4 și inhibitori beta TGFR.

În unele realizări, inhibitorii PI3K $\gamma$  furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agonști ai moleculelor cu punct de control imun, de exemplu, OX40, CD27, OX40, GITR, și CD137 (cunoscută de asemenea ca 4-1BB).

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este anticorpul anti-PD1, anticorpul anti-PD-L1, sau anticorpul anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este MGA012. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este SHR-1210. Alți agenți anti-cancer includ anticorpi terapeutici cum ar fi 4-1BB (de exemplu urelumab, utomilumab).

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor al PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cunoscut de asemenea ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de PD-1 și PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1/PD-L1. În unele realizări, anti-PD-1/PD-L1 este MCLA-136.

În unele realizări, inhibitorul este MCLA-145.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, sau CP-675.206.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016, LAG525, sau INCAGN2385.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de TIM3, de exemplu, un anticorp anti-TIM3. În unele realizări, anticorpul anti-TIM3 este INCAGN2390, MBG453, sau TSR-022.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, sau MEDI1873.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un agonist de OX40, de exemplu, anticorpul agonist OX40 sau proteina de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul anti-OX40 este MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, sau BMS-986178. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule cu punct de control imun este un inhibitor de CD20, de exemplu, un anticorp anti-CD20. În unele realizări, anticorpul anti-CD20 este obinituzumab sau rituximab.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu anticorpi bispecfici. În unele realizări, unul dintre domeniile anticorpului bispecific țintește receptorul PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 sau TGF $\beta$ .

În unele realizări, inhibitorii PI3K $\gamma$  furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori metabolici de enzimă. În unele realizări, inhibitorul metabolic de enzimă este un inhibitor de IDO1, TDO, sau arginază. Exemple de inhibitori IDO1 includ epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 și LY338196.

Cum s-a prevăzut, compuși, inhibitori, agenți, etc. suplimentari pot fi combinați cu prezentul compus într-o formă de dozare singură sau continuă, sau ei pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

## **II. Terapii împotriva cancerului**

Creșterea și supraviețuirea celulei canceroase poate fi impactată de multiple căi de semnalizare. Astfel, este util să se combine diferiți inhibitori de enzimă/proteină/receptor, care prezintă diferite preferințe în țintele cărora le modulează activitățile, pentru a trata astfel de afecțiuni. Țintirea a mai mult de o cale de semnalizare (sau mai mult de o moleculă biologică implicată într-o cale de semnalizare dată) poate reduce probabilitatea de rezistență la medicament care apare într-o populație de celule, și/sau reduce toxicitatea tratamentului.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori de enzimă/proteină/receptor sau cu una sau mai multe terapii pentru tratamentul bolilor, cum ar fi

cancerul. Exemple de boli și afecțiuni tratabile cu terapiile de combinație le include pe cele care s-au descris aici. Exemple de cancere includ tumorile solide și tumorile lichide, cum ar fi cancerul de sânge.

Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi, de exemplu, chimioterapeutice, agenți anti-inflamatori, steroizi, imunosupresive, agenți imuno-oncologici, inhibitori metabolici de enzimă, inhibitori ai receptorului de chemochine, și inhibitori de fosfataze, precum și terapiile țintite cum ar fi Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-kit, IGF-1R, inhibitori ai kinazei RAF și FAK cum ar fi, de exemplu, cei descriși în WO 2006/056399. Alți agenți cum ar fi anticorpii terapeutici pot fi utilizați în combinație cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul bolilor, tulburărilor sau afecțiunilor asociate cu PI3K. Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari pot fi administrați unui pacient simultan sau secvențial.

De exemplu, compușii cum s-au divulgat aici pot fi combinați cu unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru tratamentul cancerului și altor boli sau tulburări descrise aici: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, kinază CaM, kinază fosforilază, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, TRUSĂ, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK și B-Raf. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinați cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului și altor boli și tulburări descrise aici includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau FGFR4, de exemplu, INCB54828, INCB62079 și INCB63904), un inhibitor al JAK (JAK1 și/sau JAK2, de exemplu, ruxolitinib, baricitinib sau INCB39110), un inhibitor IDO (de exemplu, epacadostat, NLG919, sau BMS-986205), un inhibitor LSD1 (de exemplu, INCB59872 și INCB60003), un inhibitor TDO, un inhibitor PI3K-delta (de exemplu, INCB50797 și INCB50465), un inhibitor Pim, un inhibitor CSFIR, un receptor tirozin kinază TAM (Tyro-3, Axl, și Mer), inhibitori ai histon deacetilazei (HDAC) cum ar fi un inhibitor HDAC8, un inhibitor de angiogeneză, un inhibitor al receptorului de interleukină, inhibitori ai membrilor familiei terminale bromo și extra (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori BET cum ar fi INCB54329 și INCB57643) și un antagonist al receptorului de adenosină sau combinații ale acestora.

În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrată cu un inhibitor PI3K $\delta$ . În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrată cu un inhibitor al JAK. În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrată cu un inhibitor al JAK1 sau JAK2 (de exemplu, baricitinib sau ruxolitinib). În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrată cu un inhibitor al JAK1. În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrată cu un inhibitor al JAK1, care este selectiv față de JAK2.

Exemple de anticorpi pentru utilizare în terapia de combinație includ dar nu sunt limitate la Trastuzumab (de exemplu anti-HER2), Ranibizumab (de exemplu anti-VEGF-A), Bevacizumab (nume comercial Avastin, de exemplu anti-VEGF), Panitumumab (de exemplu anti-EGFR), Cetuximab (de exemplu anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) și anticorpi direcționați spre c-MET.

Unul sau mai mulți din următorii agenți pot fi utilizați în combinație cu compușii din prezenta divulgare și sunt prezentați ca listă nelimitativă: un agent citostatic, cisplatin, doxorubicină, taxoter, taxol, etoposidă, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonă, tamoxifen, 5-fluorouracil, metotrexat, temozolomidă, ciclofosamidă, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™(erlotinib), anticorpi la EGFR, intron, ara-C, adriamicină, citoxan, gemcitabină, muștar de uracil, clormetină, ifosfamidă, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenmelamină, trietilenfosforamină, busulfan, carmustină, lomustină, streptozocin, dacarbazină, floxuridină, citarabină, 6-mercaptopurină, 6-tioguanină, fosfat de fludarabină, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™ (oxaliplatin), pentostatină, vinblastină, vincristină, vindesină, bleomicină, dactinomycină, daunorubicină, doxorubicină, epirubicin, idarubicin, mitramicină, deoxicoformicină, mitomicină-C, L-asparaginază, teniposidă 17.alfa.-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosteron, Prednison, Fluoximesteron, Dromostanolon propionat, testolacton, megestrolacetat, metilprednisolon, metiltestosteron, prednisolon, triamcinolon, clorotrianisen, hidroxiprogesteron, aminoglutetimidă, estramustină, medroxiprogesteronacetat, leuprolid, flutamidă, toremifen, goserelin, carboplatin, hidroxiuree, amsacrină, procarbazine, mitotan, mitoxantronă, levamisol, navelbenă, anastrozol, letrozol, capecitabină, reloxafină, droloxafină, hexametilmelamină, avastin, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (trioxid de arsenic), XELODA™ (capecitabină), vinorelbina, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamină, melfalan, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestan, ifosfomidă, rituximab, C225 (cetuximab), Campath, (alemtuzumab), clofarabină, cladribină, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabină, Sml1, fludarabină, pentostatin, triapină, didox, trimidox, amidox, 3-AP, și MDL-101,731.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați suplimentar în combinație cu alte metode pentru tratarea cancerelor, de exemplu prin chimioterapie, terapie de iradiere, terapie țintită tumoral, terapie adjuvantă, imunoterapie sau chirurgie. Exemple de imunoterapie includ tratamentul cu citokine (de

exemplu, interferoni, GM-CSF, G-CSF, IL-2), imunoterapia cu CRS-207, vaccin contra cancerului, anticorpi monoclonali, transfer adoptiv de celulă T, agoniști ai receptorului Toll, agoniști STING, viroterapie oncolitică și imunomodulare cu micromolecule, incluzând inhibitorul de talidomidă sau JAK1/2 și altele asemenea. Compușii pot fi administrați în combinație cu unul sau mai multe medicamente contra cancerului, cum ar fi chimioterapeuticele. Exemple de chimioterapeutice includ oricare din: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamină, anastrozol, trioxid de arsenic, asparaginază, azacitidină, bevacizumab, bexaroten, baricitinib, bleomicină, bortezomib, bortezomib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteronă, capecitabină, carboplatin, carmustină, cetuximab, clorambucil, cisplatin, cladribină, clofarabină, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, dalteparin de sodiu, daunorubicină, decitabină, denileukină, denileukină diftotox, dextrazoxan, docetaxel, doxorubicină, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustină, fosfat de etoposidă, etoposidă, exemestan, fentanil citrat, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gentuzumab ozogamicin, acetat de goserelin, acetat de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamidă, mesilat de imatinib, interferon alfa 2a, irinotecan, ditosilat de lapatinib, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, acetat de leuprolid, levamisol, lomustină, mecloretamină, acetat de megestrol, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, nandrolon fenpropionat, nelarabină, nofetumomab, olapariboxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargază, pegfilgrastim, pemetrexat de disodiu, pentostatin, pipobroman, plicamicină, procarbazine, chinacrină, rasburicază, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, streptozocin, tamoxifen, temozolomidă, teniposidă, testolacton, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, muștar de uracil, valrubicină, vinblastină, vincristină, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib, și zoledronat.

Exemple suplimentare de chimioterapeutice includ inhibitori de proteozom (*de exemplu*, bortezomib), talidomidă, revlimid, și agenți care deteriorează ADN-ul cum ar fi melfalan, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, etoposidă, carmustină, și altele asemenea.

Exemple de steroizi includ corticosteroizi cum ar fi dexametazonă sau prednison.

Exemple de inhibitori Bcr-Abl include mesilatul de imatinib (GLEEVEAC<sup>TM</sup>), nilotinib, dasatinib, bosutinib, și ponatinib, și săruri acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori Bcr-Abl includ compușii, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, din genurile și speciile divulgate în brevetul S.U.A. nr. 5.521.184, WO 04/005281, și U.S. cu nr. serial 60/578.491.

Exemple adecvate de inhibitori Flt-3i includ midostaurin, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleat, sorafenib, chizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 și ASP2215, și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori Flt-3i includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-au divulgat în WO 03/037347, WO 03/099771, și WO 04/046120.

Exemple adecvate de inhibitori RAFi includ dabrafenib, sorafenib, și vemurafenib, și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Alte exemple adecvate de inhibitori RAF includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-au divulgat în WO 00/09495 și WO 05/028444.

Exemple adecvate de inhibitori FAK includ VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520, și GSK2256098, și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Alte exemple de inhibitori adecvați FAK includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-a divulgat în WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, și WO 01/014402.

În unele realizări, compușii din divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori ai kinazei incluzând imatinib, în special pentru tratarea pacienților rezistenți la imatinib sau la alți inhibitori ai kinazei.

În unele realizări, compușii din divulgare poate fi utilizați în combinație cu un chimioterapeutic în tratamentul cancerului, și pot îmbunătăți răspunsul la tratament în comparație cu răspunsul la agentul chimioterapeutic singur, fără exacerbaria efectelor toxice ale acestuia. În unele realizări, compușii din divulgare pot fi utilizați în combinație cu un chimioterapeutic furnizat aici. De exemplu, agenții farmaceutici suplimentari utilizați în tratamentul mielomului multiplu, pot include, fără limitare, melfalan, melfalan plus prednison [MP], doxorubicină, dexametazonă, și Velcade (bortezomib). Alți agenți suplimentari utilizați în tratamentul mielomului multiplu includ Bcr-Abl, Flt-3, inhibitori ai kinazei RAF și FAK. În unele realizări, agentul este un agent alchilator, un inhibitor de proteazom, un corticosteroid, sau un agent imunomodulator. Exemple de un agent alchilator includ ciclofosfamidă (CY), melfalan (MEL), și bendamustină. În unele realizări, inhibitorul de proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomidă (LEN) sau pomalidomidă (POM). Efectele aditive sau sinergice sunt obiective dorite ale combinării unui inhibitor al PI3K din prezenta divulgare cu un agent suplimentar.

În unele realizări, compușii divulgării pot fi utilizați în combinație cu un inhibitor al JAK sau PI3K.

Agentii pot fi combinați cu prezentul compus într-o formă de dozare singură sau continuă, sau agentii pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori sau cu una sau mai multe terapii pentru tratamentul infecțiilor. Exemple de infecții include infecțiile virale, infecțiile bacteriene, infecțiile cu fungi sau infecțiile cu paraziți.

În unele realizări, un corticosteroid cum ar fi dexametazona este administrat unui pacient în combinație cu compușii din divulgare unde dexametazona este administrată intermitent spre deosebire de modul continuu.

Compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formulele descrise aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi combinate cu un alt agent imunogenic, cum ar fi celulele canceroase, antigeni tumorali purificați (incluzând proteine recombinante, peptide, și molecule de carbohidrați), celule, și celule transfectate cu gene care codifică stimularea imună a citokinelor. Exemple nelimitative de vaccinuri tumorale care pot fi utilizate includ peptide de antigeni de melanom, cum ar fi peptidele de gp100, antigenii MAGE, Trp-2, MARTI și/sau tirozinazele, sau celule tumorale transfectate pentru a exprima citokina GM-CSF.

Compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formulele descrise aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau săruri ale acestuia pot fi utilizate în combinație cu un protocol de vaccinare pentru tratamentul cancerului. În unele realizări, celulele tumorale sunt transduse pentru a exprima GM-CSF. În unele realizări, vaccinurile tumorale includ proteine de la virusurile implicate în cancer la om cum ar fi virusul Papilloma uman (HPV), virusurile de hepatită (HBV și HCV) și virusul sarcom al herpesului Kaposi (KHSV). În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu antigenul specific tumoral cum ar fi proteinele de șoc termic izolate din țesutul tumoral însuși. În unele realizări, compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formulele descrise aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau sărurile acestuia pot fi combinate cu imunizarea celulelor dendritice pentru a activa răspunsuri anti-tumorale potente.

Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu peptide macrociclice bispecifice care țintesc celulele efectoare care exprimă receptorul alfa Fe sau gama Fe la celulele tumorale. Compușii din prezenta divulgare pot fi de asemenea combinați cu peptide macrociclice care activează receptivitatea imună a gazdei.

În unele alte realizări, combinațiile compușilor din divulgare cu alți agenți terapeutici pot fi administrate unui pacient înainte de, în timpul, și/sau după un transplant de măduvă osoasă sau un transplant de celulă stem. Compușii din prezenta divulgare pot fi utilizați în combinație cu transplantul de măduvă osoasă pentru tratamentul unei varietăți de tumori de origine hematopoietică.

Compușii cu Formula (I) sau cu oricare din formulele descrise aici, un compus cum s-a enumerat în oricare dintre revendicări și descris aici, sau sărurile acestuia pot fi utilizate în combinație cu vaccinuri, pentru a stimula răspunsul imun la patogeni, toxine, și antigenii însuși. Exemple de patogeni pentru care această abordare terapeutică poate fi în special utilă, includ patogeni pentru care nu există în prezent nici un vaccin eficient, sau patogeni pentru care vaccinurile convenționale sunt mai puțin decât complet eficiente. Aceștia includ, dar nu sunt limitați la, HIV, hepatită (A, B, & C), gripă, herpes, giardia, malarie, leishmania, staphylococcus aureus, pseudomonas aeruginosa.

Virusurile care determină infecții tratabile prin metodele din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitați la virusul papiloma uman, gripă, virusurile hepatitei A, B, C sau D, adenovirus, poxvirus, virusuri simplex herpes, citomegalovirus uman, virusul sever al sindromului respirator acut, virusul ebola, virusul pojarului, virusul herpesului (de exemplu, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, și CMV, virusul Epstein Barr), flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, cornovirus, virus sinctial respirator, mumpsvirus, rotavirus, virusul pojarului, virusul rubeolei, parvovirus, virusul vaccinia, virusul HTLV, virusul dengue virus, papilomavirus, virusul moluscum, poliovirus, virusul rabiei, virusul JC și virusul encefalitei arbovirale.

Bacteria patogenă care determină infecții tratabile prin metodele divulgării include, dar nu se limitează la, clamidia, bacterie rickettsială, micobacterie, stafilococi, streptococi, pneumonococi, meningococi și conococi, klebsiela, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difterie, salmonela, bacilli, holeră, tetanus, botulism, antrax, ciună, leptospiroză, și bacteria bolii Lyme.

Fungii patogeni care determină infecții tratabile prin metodele divulgării includ, dar nu se limitează la, candida (albicani, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), criptococi neoformani, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rizofus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis și Histoplasma capsulatum. Paraziții patogeni care determină infecții tratabile prin metodele divulgării includ, dar nu se limitează la, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Tripanosoma brucei, Tripanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, și Nippostrongylus brasiliensis.

Metodele pentru administrarea sigură și eficientă a celor mai mulți din acești agenți chimioterapeutici sunt cunoscute celor calificați în domeniu. În plus, administrarea lor este descrisă în literatura standard. De exemplu, administrarea multora din agenții chimioterapeutici este descrisă în „Physicians' Desk Reference” (PDR, de exemplu, ediția 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

#### **Formulări farmaceutice și forme de dozare**

Când sunt utilizați ca farmaceutice, compușii din divulgare pot fi administrați în formă de compoziții farmaceutice. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona care urmează să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membranele mucoase incluzând livrarea intranazală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, incluzând prin nebulizator; intratraheală sau intranazală), orală sau parenterală. Administrarea parenterală include intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală intramusculară sau prin injecție sau perfuzie; sau intracranială, de exemplu, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi în forma unei singure doze bolus, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioase, agenții de îngroșare și altele asemenea pot fi necesare sau de dorit.

Această divulgare include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, compusul din divulgare sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic (excipienți). În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În fabricarea compozițiilor din divulgare, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau închis într-un astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semi-solid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, casete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții sterile injectabile, și pulberi sterile ambalate.

În prepararea unei formulări, compusul activ poate fi măcinat pentru a furniza dimensiunea adecvată a particulei înainte de a fi combinat cu celelalte ingrediente. Dacă compusul activ este substanțial insolubil, el poate fi măcinat la o dimensiune a particulei de mai puțin de 200 mesh. Dacă compusul activ este substanțial solubil în apă, dimensiunea particulei poate fi ajustată prin măcinare pentru a furniza o distribuție substanțial uniformă în formulare, de exemplu de aproximativ 40 mesh.

Compușii din divulgare pot fi măcinați utilizând procedee de măcinare cunoscute cum ar fi măcinarea umedă pentru a obține o dimensiune a particulei adecvată pentru formarea tabletei și pentru alte tipuri de formulări. Preparările divizate fin (nanoparticule) ale compușilor din divulgare pot fi preparate prin procedee cunoscute în domeniu, de exemplu, vezi cererea de brevet internațional nr. WO 2002/000196.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; de emulsionare și agenți de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil- și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile din divulgare pot fi formulate astfel încât să asigure eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrare la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 1000 mg (1 g), mai uzual de la aproximativ 100 până la aproximativ 500 mg, din ingredientul activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare pentru subiecții umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

În unele realizări, compozițiile din divulgare conțin de la aproximativ 5 până la aproximativ 50 mg de ingredient activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceasta reprezintă compoziții conținând aproximativ 5 până la aproximativ 10, aproximativ 10 până la aproximativ 15, aproximativ 15 până la aproximativ 20, aproximativ 20 până la aproximativ 25, aproximativ 25 până la aproximativ 30, aproximativ 30 până la aproximativ 35, aproximativ 35 până la aproximativ 40,

aproximativ 40 până la aproximativ 45, sau aproximativ 45 până la aproximativ 50 mg de ingredient activ.

În unele realizări, compozițiile din divulgare conțin de la aproximativ 50 până la aproximativ 500 mg de ingredient activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceasta reprezintă compoziții conținând aproximativ 50 până la aproximativ 100, aproximativ 100 până la aproximativ 150, aproximativ 150 până la aproximativ 200, aproximativ 200 până la aproximativ 250, aproximativ 250 până la aproximativ 300, aproximativ 350 până la aproximativ 400, sau aproximativ 450 până la aproximativ 500 mg de ingredient activ.

În unele realizări, compozițiile din divulgare conțin de la aproximativ 500 până la aproximativ 1000 mg de ingredient activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceasta reprezintă compoziții conținând aproximativ 500 până la aproximativ 550, aproximativ 550 până la aproximativ 600, aproximativ 600 până la aproximativ 650, aproximativ 650 până la aproximativ 700, aproximativ 700 până la aproximativ 750, aproximativ 750 până la aproximativ 800, aproximativ 800 până la aproximativ 850, aproximativ 850 până la aproximativ 900, aproximativ 900 până la aproximativ 950, sau aproximativ 950 până la aproximativ 1000 mg de ingredient activ.

Pot fi utilizate dozaje similare ale compuşilor descrişi aici în metodele şi utilizările din divulgare.

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg şi este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutic. Se va înţelege totuşi că, cantitatea compusului de fapt administrat va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanţele relevante, incluzând afecţiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, şi răspuns pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului, şi altele asemenea.

Pentru prepararea compoziţiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziţie preformată solidă conţinând un amestec omogen dintr-un compus din prezenta divulgare. Când se face referire la aceste compoziţii preformulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersat uniform prin compoziţie astfel încât compoziţia poate fi cu uşurinţă subdivizată în forme de dozare unitare eficiente egale, cum ar fi tabletele, pilulele şi capsulele. Această preformulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conţinând de la, de exemplu, aproximativ 0,1 până la aproximativ 1000 mg de ingredient activ din prezenta divulgare.

Tabletele sau pilulele din prezenta divulgare pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare producând avantajul acţiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula pot cuprinde o componentă de dozaj interior şi una de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care serveşte să reziste la dezintegrarea din stomac şi să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. Poate fi utilizată o varietate de materiale pentru astfel de straturi sau acoperiri enterice, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici şi amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca şelac, alcool cetilic, şi acetat de celuloză.

Formele lichide în care compuşi şi compoziţiile din prezenta divulgare pot fi încorporate pentru administrare orală sau prin injecţie includ soluţii apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, şi emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din seminţe de bumbac, ulei de susan, ulei din nucleu de cocos, sau ulei de arahide, precum şi elixire şi vehicule farmaceutice similare.

Compoziţiile pentru inhalare sau insuflare includ soluţii şi suspensii acceptabile farmaceutic, solvenţi apoşi sau organici, sau amestecuri ale acestora, şi pulberi. Compoziţiile lichide sau solide pot conţine excipienţi adecvaţi acceptabili farmaceutic cum s-a descris *mai sus*. În unele realizări, compoziţiile sunt administrate pe calea respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. Compoziţiile pot fi nebulizate prin utilizarea de gaze inerte. Soluţiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi ataşat la o mască de faţă, cagulă, sau maşină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compoziţiile soluţie, suspensie, sau pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Formulările topice pot conţine unul sau mai mulţi purtători convenţionali. În unele realizări, unguentele pot conţine apă şi unul sau mai mulţi purtători hidrofobi selectaţi dintre, de exemplu, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselină albă, şi altele asemenea. Compoziţiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinaţie cu glicerol şi una sau mai multe alte componente, de exemplu monostearat de glicerină, monostearat de PEG-glicerină şi alcool cetistearilic. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic şi apă, adecvate în combinaţie cu alte componente cum ar fi, de exemplu, glicerol, hidroxietil celuloză, şi altele asemenea. În unele realizări, formulările topice conţin cel puţin aproximativ 0,1, cel puţin aproximativ 0,25, cel puţin aproximativ 0,5, cel puţin aproximativ 1, cel puţin aproximativ 2, sau cel puţin aproximativ 5 % din masa compusului din divulgare. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi de, de exemplu, 100 g care sunt opţional asociate cu instrucţiuni pentru tratamentul afecţiunii selectate, de exemplu, psoriazis sau alte afecţiuni ale pielii.

Cantitatea compusului sau compoziției administrată unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera administrării, și altele asemenea. În aplicațiile terapeutice, compozițiile pot fi administrate unui pacient care deja suferă de o boală într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile acesteia. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunea bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului, și altele asemenea.

Compozițiile administrate unui pacient pot fi în forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnicile de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare așa cum sunt, sau liofilizate, prepararea liofilizată fiind combinată cu un purtător apos steril înainte de administrare. PH-ul preparărilor compusului va fi de obicei între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor din excipienții, purtătorii, sau stabilizatorii anteriori va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

Dozajul terapeutic dintr-un compus din prezenta divulgare poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care tratamentul este făcut, maniera administrării compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus din divulgare într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea de administrare. De exemplu, compușii din divulgare pot fi furnizați într-o soluție apoasă de tampon fiziologic conținând aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale de dozare tipice sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și extensia progresului bolii sau tulburării, starea de sănătate generală a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea excipientului, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare *in vitro* sau din modelele pe animale.

Compozițiile din divulgare pot include în plus unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi un chimioterapeutic, steroid, compus antiinflamator, sau imunosupresiv, ale căror exemple sunt listate aici.

#### **Compuși marcați și metode de test**

Un alt aspect din prezenta divulgare se referă la compușii marcați din divulgare (radio-marcați, marcați fluorescent, etc.) care ar fi utili nu numai în tehnicile imagistice ci de asemenea în teste, atât *in vitro* cât și *in vivo*, pentru localizarea și cuantificarea PI3K în mostrele de țesut, inclusiv uman, și pentru identificarea liganzilor PI3K prin inhibarea legării unui compus marcat. Substituția unuia sau mai multora din atomii compușilor din prezenta divulgare poate fi de asemenea utilă în generarea ADME (Adsorbție, Distribuție, Metabolism și Excreție) diferențiate. Corespunzător, prezenta divulgare include teste PI3K care conțin astfel de compuși marcați sau substituiți.

Prezenta divulgare include în plus compuși marcați izotopic din divulgare. Un compus „izotopic” sau „radio-marcant” este un compus din divulgare unde unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți sau substituiți cu atom având o masă atomică sau număr de masă diferite de masa atomică sau numărul de masă găsite de obicei în natură (*adică*, care apar natural). Radionuclizii adecvați care pot fi încorporați în compușii din prezenta divulgare include, dar nu se limitează la  $^2\text{H}$  (notat de asemenea cu D de la deuteriu),  $^3\text{H}$  (notat de asemenea cu T de la tritium),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  și  $^{131}\text{I}$ . De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus din prezenta divulgare poate fi înlocuit cu atomi de deuteriu (de exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai unei grupări alchil  $\text{C}_{1-6}$  cu Formula (I) pot fi substituiți opțional cu atomi de deuteriu, cum ar fi  $-\text{CD}_3$  substituit cu  $-\text{CH}_3$ ). În unele realizări, grupările alchil ale Formulelor divulgate (de exemplu, Formula (I), (II), etc.), pot fi perdeuterate.

Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor prezentați aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau non-naturală. În unele realizări, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus prezentat aici pot fi înlocuiți sau substituiți cu deuteriu (*de exemplu*, unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai unei grupări alchil  $\text{C}_{1-6}$  pot fi înlocuiți cu atomi de deuteriu, cum ar fi  $-\text{CD}_3$  substituit cu  $-\text{CH}_3$ ). În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele realizări, compusul include 1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, sau 1-6 atomi de deuteriu. În unele realizări, toți atomii de hidrogen dintr-un compus pot fi înlocuiți sau substituiți cu atomi de deuteriu.

În unele realizări, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8 atomi de hidrogen, atașați la atomii de carbon ai oricăror substituenți alchil, alchenil, alchilil, aril, fenil, cicloalchil, heterocicloalchil, sau heteroaril, sau ai

grupărilor de legare -alchil C<sub>1-6</sub>-, alchilen, alchenilen, și alchinilen, cum s-a descris aici, sunt fiecare opțional înlocuiți cu un atom de deuteriu.

Metodele sintetice pentru includerea izotopilor în compușii organici sunt cunoscute în domeniu (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey și Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Compușii marcați izotopic pot utilizați în diferite studii cum ar fi spectroscopie RMN, experimente de metabolism, și/sau teste.

Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, poate produce anumite avantaje terapeutice care rezultă din mai mare stabilitate metabolică, de exemplu, perioadă de înjumătățire crescută *in vivo* sau cerințe de dozaj reduse, și prin urmare pot fi preferați în unele circumstanțe (vezi *de exemplu*, A. Kerekes și colab. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu și colab. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). În particular, substituția la unul sau mai multe situsuri metabolice poate produce unul sau mai multe avantaje terapeutice.

Radionuclidul care este încorporat în compușii instanți radio-marcați va depinde de aplicația specifică a aceluși compus radio-marcant. De exemplu, pentru marcarea PI3K *in vitro* și testele competiționale, pot fi utili compușii care încorporează <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I sau <sup>35</sup>S. Pentru aplicațiile de radio-imagistică, pot fi utili <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br sau <sup>77</sup>Br.

Se înțelege că un compus „radio-marcant” sau „marcant” este un compus care are încorporat cel puțin un radionuclid. În unele realizări radionuclidul este selectat din grupul constând din <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S și <sup>82</sup>Br.

Prezenta divulgare poate include în plus metode sintetice pentru încorporarea radio-izotopilor în compușii divulgării. Metodele sintetice pentru încorporarea radio-izotopilor în compușii organici sunt bine cunoscute în domeniu, și cineva cu calificare obișnuită în domeniu va recunoaște cu ușurință metodele aplicabile pentru compușii divulgării.

Un compus marcat din divulgare poate fi utilizat într-un test de monitorizare pentru a identifica/evalua compușii. De exemplu, un compus nou sintetizat sau identificat (*adică*, compus de testat) care este marcat poate fi evaluat pentru abilitatea sa de a se lega la PI3K prin monitorizarea variației concentrației sale când este pus în contact cu PI3K, prin trasarea etichetei. De exemplu, un compus de testat (etichetat) poate fi evaluat pentru abilitatea sa de a reduce legarea la un alt compus care este cunoscut pentru a se lega la PI3K (*adică*, compus standard). Corespunzător, abilitatea unui compus de testat de a concura cu compusul standard pentru legare la PI3K se corelează direct cu afinitatea sa de legare. Invers, în unele alte teste de monitorizare, compusul standard este marcat și compuși testați sunt nemarcați. Corespunzător, concentrația de compus standard marcat este monitorizată pentru a evalua competiția între compusul standard și compusul de testat, și astfel este determinată afinitatea de legare relativă a compusului de testat.

#### Truse

Prezenta divulgare include de asemenea truse farmaceutice utile, de exemplu, în tratamentul sau prevenirea bolilor sau tulburărilor asociate cu PI3K, cum ar fi cancerul, care includ unul sau mai multe recipiente conținând o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic dintr-un compus al divulgării. Astfel de truse pot include în plus, dacă se dorește, una sau mai multe componente diferite ale trusei farmaceutice convenționale, cum ar fi, de exemplu, recipiente cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, recipiente suplimentare, etc., după cum va fi cu ușurință evident celor calificați în domeniu. Instrucțiunile, fie ca inserturi sau fie ca etichete, care indică cantitățile componentelor ce urmează a fi administrate, instrucțiuni pentru administrare, și/sau instrucțiuni pentru amestecarea componentelor, pot fi de asemenea incluse în trusă.

Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplelor specifice. Următoarele exemple sunt oferite în scopuri ilustrative, și nu intenționează să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi modificați sau modificați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. Compușii din Exemple au fost găsiți ca fiind inhibitori de PI3Kγ în conformitate cu cel puțin un test descris aici.

#### EXEMPLE

Purificările LC-MS preparatoare a unora din compușii preparați au fost efectuate pe sisteme Waters cu fracționare direcționată a masei. Setările de bază ale echipamentului, protocoalele, și software-ul de control pentru funcționarea acestor sisteme au fost descrise în detaliu în literatură (vezi *de exemplu* „Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); „Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); și „Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Compușii separați au fost de obicei supuși la spectrometrie de masă analitică cu cromatografie de lichide (LCMS) pentru analiza

purității în următoarele condiții: Instrument; Agilent seria 1100, LC/MSD, Coloană: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 2,1 x 50 mm, Tampoane: fază mobilă A: 0,025% TFA în apă și fază mobilă B: acetonitril; gradient 2% până la 80% de B în 3 minute cu debit 2,0 mL/minut.

Unii din compușii preparați au fost de asemenea separați pe o scară preparativă prin cromatografie de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP-HPLC) cu detector MS sau cromatografie rapidă (gel de siliciu) cum s-a indicat în Exemple. Condițiile de coloană ale cromatografiei de lichide de înaltă performanță cu fază inversă tipică (RP-HPLC) sunt după cum urmează: pH = 2 purificări: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 30 x 100 mm sau Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 μm, coloană de 30 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,1% TFA (acid trifluoroacetic) în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost 60 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare a metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură (vezi *de exemplu* „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization“, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

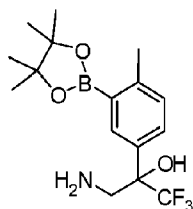
pH = 6,5 purificări: Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 μm, coloană de 30 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 100 mM acetat de amoniu (NH<sub>4</sub>OAc) în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost 60 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare a metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură (vezi *de exemplu* „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization“, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

pH = 10 purificări: Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 μm, coloană de 30 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,1 % NH<sub>4</sub>OH în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost 60 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul de optimizare a metodei specifice compusului cum s-a descris în literatură (vezi *de exemplu* „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization“, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

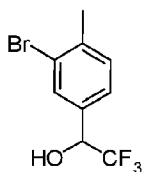
#### Motivație stereochimică

Dihidroxilarea asimetrică Sharpless a olefinelor a fost studiată extensiv, și bazele sale ca model pentru enantioselectivitate sunt bine stabilite (Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. J. Org. Chem., 1992, 57, 2768-2771; și Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547. Pe scurt, aplicarea de AD-mix-α (conținând (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL) în dihidroxilarea prop-1-en-2-ilbenzenului produce (S)-2-fenilpropan-1,2-diol. Aplicarea de AD-mix-β (conținând (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL) în dihidroxilarea prop-1-en-2-ilbenzenului produce (R)-2-fenilpropan-1,2-diol (Sharpless și Kolb, *mai sus*). Moreno-Dorado și colab. au extins metoda la cazul trifluorometilului (de exemplu, (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzenul produce (S)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropan-1,2-diol când este tratat cu AD-mix-α și produce (R)-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropan-1,2-diol când este tratat cu AD-mix-β) și rezultatul stereochimic a fost verificat prin conversia ulterioară la compuși bine cunoscuți ale căror rotații specifice au fost găsite ca fiind în acord cu valorile din literatură (Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 503-510). În timp ce nu se dorește a fi legate de nici o teorie, în dihidroxilările efectuate pe arenele vinil din Exemple, s-a așteptat să se obțină configurația (S) cu AD-mix-α și configurația (R) cu AD-mix-β.

**Intermediar 1. 3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol**

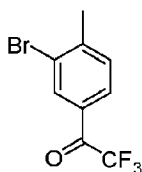


**Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**



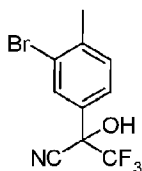
O soluție de 3-bromo-4-metilbenzaldehydă (6,51 g, 32,7 mmol) [blocuri combi, HC-3454] în tetrahidrofuran uscat (65,4 mL) a fost răcită la 0°C urmată de adăugarea de trimetil(trifluorometil)silan (6,28 mL, 42,5 mmol). Amestecul galben a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu în tetrahidrofuran (0,654 mL, 0,654 mmol) la 0°C și agitat timp de câteva minute la 0°C. S-a îndepărtat baia cu gheață și amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit înapoi la 0°C și tratat cu apă (6,48 mL, 360 mmol) și 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu în tetrahidrofuran (6,54 mL, 6,54 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Amestecul de reacție galben a fost diluat cu saramură (150 mL) și extras cu acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost spălat cu clorură de amoniu saturată (100 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un ulei arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metil terț-butil eter (MTBE) în hexani (0% până la 50%) a dat produsul dorit (8,42 g, 95,7%) ca ulei galben. LCMS pentru C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub> (M-OH)<sup>+</sup>: m/z = 251,0, 253,0; Găsit: 250,9, 252,8.

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



Un amestec de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) în diclorometan (125 mL) la 0°C a fost tratat cu periodinan Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) și agitat la temperatura camerei (rt) timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat (prin evaporare rotativă cu baia de apă setată la 30°C) la un solid uleios care a fost diluat cu dietil eter (200 mL) care a precipitat mai multe solide. Acest amestec a fost filtrat pe Celite® și Celite® au fost clătite cu dietil eter suplimentar (200 mL). Filtratul a fost spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (3 x 200 mL) și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un solid uleios. Solidul uleios a fost partiționat între dietil eter (150 mL) și apă (100 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2 x 75 mL) și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (7,93 g, 95,0%) ca un ulei care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 267,0, 269,0; Găsit: 267,1, 268,9.

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



O soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă (7,92 g, 29,7 mmol) în diclorometan (29,7 mL) a fost tratată cu cianură de trimetilsilil (8,70 mL, 65,2 mmol), cianură de potasiu (0,29 g, 4,45 mmol), și 18-crown-6 (0,29 g, 1,10 mmol) și agitată timp de 1 oră. Reacția poate fi răcită cu o baie cu gheață din cauza unei exoterme după adăugarea de 18-crown-6. Amestecul de reacție a fost concentrat (prin evaporare rotativă cu baia de apă setată la 28°C) pentru a da un solid colorat ruginiu. Solidul a fost dizolvat în THF (29,6 mL), răcit la 0°C, tratat cu 1,8 M HCl (10,9 mL, 19,6 mmol), și agitat la temperatura camerei (rt) timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (75 mL) și extras cu dietil eter (3 x 75 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. S-a reconcentrat din hexani pentru a da produsul dorit (8,70 g, 99,8%) ca un solid oranj care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>O (M-CN)<sup>+</sup>: m/z = 267,0, 269,0; Găsit: 266,9, 269,0.

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

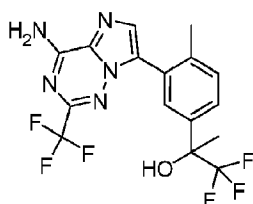


O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanitril (8,70 g, 29,6 mmol) în dioxan (59,2 mL) la 0°C a fost tratată cu HCl concentrat (9,00 mL, 108 mmol) care a fost prerăcit într-o baie de gheață. În timp ce s-a agitat la 0°C, amestecul de reacție a fost barbotat cu HCl gazos timp de 45 min. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 61 ore. Amestecul de reacție a fost barbotat cu azot timp de 10 min pentru a îndepărta o parte din HCl, răcit la 0°C, și diluat cu saramură (200 mL), apă (50 mL), și acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost diluat cu apă (100 mL) pentru a dizolva solidele rămase. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% până la 60%) a dat produsul dorit ca solid uleios galben. Amestecul racemic a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 95% etanol în hexani, la debit de 18 mL/min, încărcare aproximativ 100 mg în 2 mL etanol) pentru a da al doilea enantiomer de eluare dorit (4,50 g, 48,8%) ca ulei vâscos galben. Primul enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 4,0 min. Al doilea enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 5,3 min. Al doilea enantiomer care a eluat: LCMS pentru C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 312,0, 314,0; Găsit: 312,0, 314,0.

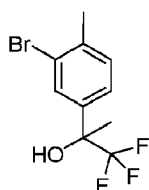
**Etapa 5. 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol**

O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (amestec racemic, 350 mg, 1,17 mmol) în dioxan (6 mL) a fost tratată cu bis(pinacolato)diboron (350 mg, 1,37 mmol), și acetat de potasiu (370 mg, 3,78 mmol) și degazată cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,048 g, 0,069 mmol), degazat timp de 5 min, și agitat la 100°C timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (5 mL), filtrat pe CELITE®, și clătit cu acetat de etil suplimentar (10 mL). Filtratul a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat la o spumă maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (30% până la 100%) a dat produsul dorit (300 mg, 0,87 mmol, 63%) ca spumă groasă galbenă. LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 346,2; Găsit: 346,2.

**Exemplul 1. 2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



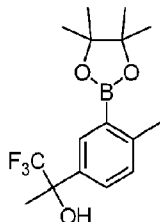
**Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



O soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă (1,20 g, 5,63 mmol) [Aldrich, 579734] în tetrahidrofuran (22,5 mL) la 0°C a fost tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (1,00 mL, 6,76 mmol) [Aldrich, 488712] și agitată la 0°C timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu în tetrahidrofuran (0,282 mL, 0,282 mmol) la 0°C și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, tratat cu 1,0 M fluorură de tetra-n-butilamoniu suplimentară în tetrahidrofuran (6,76 mL, 6,76 mmol), și agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (100 mL) și spălat cu saramură (2 x 75 mL). Stratul

organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 30%) a dat produsul dorit (1,54 g, 96,7%) ca ulei galben. LCMS pentru  $C_{10}H_9BrF_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z = 265,0, 267,0; Găsit: 264,9, 267,0.

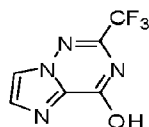
5 **Etapa 2. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol**



10 Un amestec de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,252 g, 0,890 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,294 g, 1,16 mmol) și acetat de potasiu (0,288 g, 2,94 mmol) în tetrahidrofuran (4,95 mL) a fost degazat cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorură de trifenilfosfină de paladiu (0,025 g, 0,036 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, și încălzit la 135°C la microunde timp de 20 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un cartuș de 0,5 micrometri care a fost clătit cu acetat de etil. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe sulfat

15 de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificare prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând eter în hexani (0% - 50%) a dat produsul dorit (272 mg, 92,5%) ca ulei incolor. LCMS pentru  $C_{16}H_{23}BF_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 331,2; Găsit: 331,2.

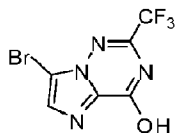
**Etapa 3. 2-(Trifluorometil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol**



20 Etil 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilat (3,22 g, 20,8 mmol) (Exemplul 2, etapa 1) și trifluoroacetamidină (9,36 mL, 125 mmol, Oakwood) în EtOH (86 mL) au fost agitate într-o baie cu ulei menținută la 95°C timp de 96 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și solidul alb produs a fost izolat prin filtrare (1,42 g, 34%). LCMS pentru  $C_6H_4F_3N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 205,0; găsit 205,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

25

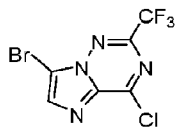
**Etapa 4. 7-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol**



30 O soluție de 2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1,46 g, 7,19 mmol) în DMF (25 mL) a fost tratată cu N-bromosuccinimidă (NBS, 1,41 g, 7,91 mmol) timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (100 mL), acidulat la pH = 2 utilizând HCl 1N, și a fost extras cu acetat de etil (EtOAc) de două ori. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 100 mL) și saramură (100 mL), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da un solid alb (1,92 g, 95%). LCMS pentru  $C_6H_3BrF_3N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 282,9, 284,9; găsit 283,0, 285,0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (s, 1H).

35

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

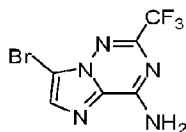


40 7-Bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (1,92 g, 6,80 mmol) a fost încălzit la 110°C în POCl<sub>3</sub> (20,0 mL, 215 mmol) timp de 30 minute. După răcirea la temperatura camerei, POCl<sub>3</sub> a fost îndepărtat *in vacuo*. Reziduu a fost turnat într-un amestec de apă cu gheață. Amestecul apos a fost făcută bazic prin adăugarea de soluție de NaHCO<sub>3</sub> saturată (apoasă), și amestecul a fost extras cu EtOAc

45

(3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară în etapa următoare (2,0 g, 98%). LCMS pentru  $C_6H_2BrClF_3N_4$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 300,9, 302,9; găsit 301,0, 303,0.

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

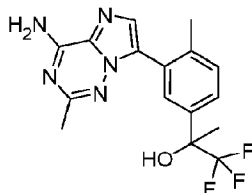


O suspensie de 7-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazină (2,0 g, 6,6 mmol) în hidroxid de amoniu (23 mL, 330 mmol, 14,8 M  $NH_4OH$ ) a fost încălzită la 80°C în baie de ulei timp de 45 minute. După răcirea la temperatura camerei, s-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe  $Na_2SO_4$ , filtrate, și concentrate pentru a da un solid alburiu (1,7 g, 92%). LCMS pentru  $C_6H_4BrF_3N_5$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 282,0, 284,0; găsit 282,0, 284,0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 7,72 (s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H).

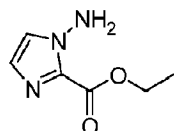
**Etapa 7. 2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

Un amestec de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină (0,014 g, 0,050 mmol) și 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Exemplul 1, Etapa 2; 0,020 g, 0,060 mmol) în tetrahidrofuran (0,735 ml) a fost tratat cu 1,0 M carbonat de potasiu în apă (0,125 ml, 0,125 mmol), degazat cu azot timp de 5 min, tratat cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (6,12 mg, 7,50 μmol), degazat cu azot timp de încă 5 min suplimentare, și agitat la 80°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un cartuș de 0,5 micrometri care a fost clătit cu acetat de etil. Filtratul a fost concentrat pentru a da un reziduu brut care a fost purificat prin LCMS preparativă (XBridge® Coloană C18, eluând cu un gradient de acetonitril/apă 0,1% hidroxid de amoniu, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit (3,90 mg, 19,2%) ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ 8,88 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{16}H_{14}F_6N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 406,1; Găsit: 406,1.

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

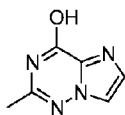


**Etapa 1. 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilat de etil**



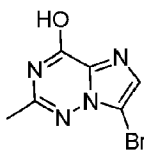
O soluție de etil 1H-imidazol-2-carboxilat (10,0 g, 71,4 mmol) [blocuri combi, SS-7811] în N,N-dimetilformamidă (357 mL) a fost tratată cu terț-butoxid de potasiu (74,9 mL, 74,9 mmol, 1,0 M în tetrahidrofuran) în picătură și agitată la 20°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost apoi tratat cu o soluție de O-(4-nitrobenzoil)hidroxilamină (13,7 g, 74,9 mmol) în N,N-dimetilformamidă (120 mL) în picătură printr-o pâlnie de adăugare și agitat la 20°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și solidul a fost spălat cu acetonitril. Filtratul a fost evaporat pentru a da produsul brut ca solid roșu puțin uleios care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

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



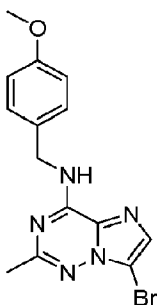
O soluție de etil 1-amino-1H-imidazol-2-carboxilat (11,1 g, 71,4 mmol) în acetonitril (179 mL) într-un balon cu 3 gâturi cu fund rotund echipat cu un condensator de reflux a fost răcită la 0°C și barbotată cu HCl gazos timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost apoi agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și solidul rezultat a fost triturat cu dietil eter pentru a da amidina intermediară brută care a fost utilizată imediat fără purificare suplimentară. O soluție de amidină intermediară brută în dioxan (179 mL) a fost tratată cu grijă cu 1,0 M bicarbonat de sodiu în apă (71,4 mL, 71,4 mmol) și agitată la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și solidul rezultat a fost diluat cu acetonitril și filtrat pentru a da produsul dorit (15,1 g) ca un solid alburiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 151,1; Găsit: 151,0.

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



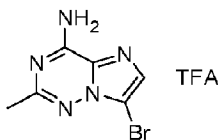
O suspensie de 2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (10,7 g, 71,4 mmol) în DMF (238 mL) a fost tratată cu N-bromosuccinimidă (15,3 g, 86,0 mmol) și agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost diluat cu DCM, filtrat, spălat cu DCM suplimentar, și uscat pentru a da produsul dorit (14,7 g) ca solid alb care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 229,0, 231,0; Găsit: 229,0, 230,9.

**Etapa 4. 7-Bromo-N-(4-metoxibenzil)-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină**



Un amestec eterogen de 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (9,30 g, 40,6 mmol) și hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu (31,1 g, 70,2 mmol) în DCE (203 mL) a fost tratat cu 4-metoxibenzilamină (23,1 mL, 177 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (DBU, 4,41 mL, 29,2 mmol) și agitat la 20°C timp de 20,5 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu N,N-diizopropiletilamină (6,84 mL, 39,3 mmol) și agitat la 20°C timp de 67 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și spălat cu DCM. Filtratul a fost concentrat pentru a da un ulei brut portocaliu. Purificare prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 30%) a dat produsul dorit (4,80 g, 33,9%) ca solid galben. LCMS pentru C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 348,0, 350,0; Găsit: 348,0, 350,0.

**Etapa 5. 7-Bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină 2,2,2-trifluoroacetat**



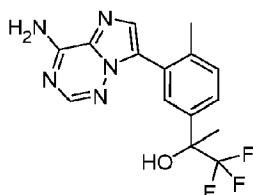
O soluție de 7-bromo-N-(4-metoxibenzil)-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină (8,52 g, 24,5 mmol) în TFA (12,4 mL, 161 mmol) a fost agitată la 80°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu TFA suplimentar (12,4 mL, 161 mmol) și agitat la 80°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și apoi diluat cu toluen și reconcentrat (3x) pentru a da 13,7 g ale unui solid brut verde. Materialul brut a fost diluat cu acetat de etil (82 mL) și agitat la 80°C timp de 45 min. Acest material nu s-a dizolvat complet. Amestecul a fost răcit la 20°C, diluat cu hexani (82 mL) peste 5 min, și agitat peste

noapte. Solidele au fost filtrate și spălate cu hexani pentru a da produsul dorit (8,43 g, >99%) ca solid verde. LCMS pentru  $C_6H_7BrN_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 228,0, 230,0; Găsit: 228,0, 230,0.

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

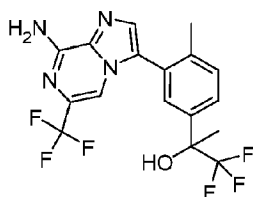
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 7, utilizând 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină 2,2,2-trifluoroacetat ca materie primă. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,68 - 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{16}H_{17}F_3N_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 352,1; Găsit: 352,1.

**Exemplul 3. 2-(3-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

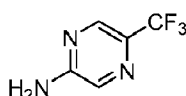


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1 utilizând 7-bromoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină [Synthonix, A8092] ca materie primă în etapa 7. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,68 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{15}H_{15}F_3N_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 338,1; Găsit: 338,1.

**Exemplul 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (amestec de izomeri)**

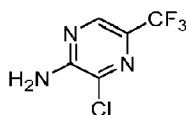


**Etapa 1. 5-(Trifluorometil)pirazin-2-amină**



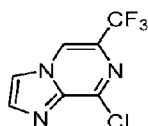
2-Cloro-5-(trifluorometil)pirazina (5,0 g, 27 mmol) (Oakwood Products, 075803) a fost agitată în hidroxid de amoniu concentrat (190 mL, 2,7 mol) și încălzită la 80°C timp de 3,5 ore într-un vas depresiune etanșat. După răcirea la temperatura camerei (rt), amestecul apos a fost extras cu DCM (4 x). Extractele au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu ca solid alb (4,0 g, 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,01 (br s, 2H). LCMS pentru  $C_5H_3F_3N_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z$  = 164,0; găsit 164,1.

**Etapa 2. 3-Cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amină**



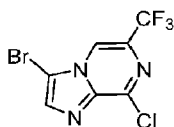
5-(Trifluorometil)pirazin-2-amina (4,56 g, 28,0 mmol) a fost agitată în *N*-metil-2-pirolidonă (NMP, 135 mL, 1400 mmol) și s-a adăugat *N*-clorosuccinimidă (3,73 g, 28,0 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în tiosulfat de sodiu saturat (100 mL) și diluat cu apă (500 mL). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (4 x 200 mL). Extractele combinate au fost spălate cu saramură (3x), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. Purificarea prin coloană cu gel de siliciu (0-35% EtOAc/hexani) au dat compusul din titlu ca solid alb (2,32 g, 42,0%). LCMS pentru  $C_5H_4ClF_3N_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z$  = 198,0; găsit 198,0.

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



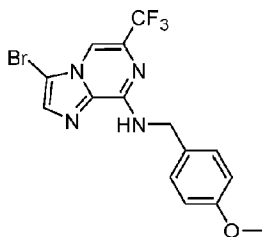
- 5 La o soluție de 3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-amină (2,32 g, 11,7 mmol) în EtOH (84 mL) s-a adăugat încet cloroacetaldehidă (37,3 mL, 294 mmol, 50% în H<sub>2</sub>O). Amestecul de reacție a fost porionat în șapte fiole de 20-mL la microunde, și apoi fiecare a fost încălzită la 150°C timp de 20 min într-un reactor cu microunde. Amestecurile de reacție au fost combinate și concentrate, reziduul a fost diluat cu DCM, și s-a adăugat trietilamină pentru ajustare la pH ≥ 7. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (0-50% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca ulei maro (1,93 g, 74,2%). LCMS pentru
- 10 C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 222,0; găsit 221,9.

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



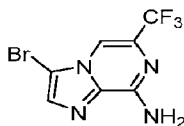
- 15 La o soluție de 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazină (0,37 g, 1,7 mmol) în DMF (11 mL) s-a adăugat N-bromosuccinimidă (0,30 g, 1,7 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și turnat în 40% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturat (50 mL). Amestecul apos a fost apoi extras cu DCM (3 x 40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (75 mL), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (10--
- 20 40% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca solid alb (0,41 g, 82%). LCMS pentru C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 299,9, 301,9; găsit 299,9, 301,8.

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



- 25 Un amestec de 3-bromo-8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazină (0,35 g, 1,2 mmol), N,N-diizopropiletilamină (0,40 mL, 2,3 mmol), și 4-metoxibenzilamină (0,17 mL, 1,3 mmol) în iPrOH (5,0 mL) a fost încălzit la 110°C timp de 15 min într-un cuptor cu microunde. Suspensia albă rezultată a fost filtrată și spălată cu apă (3x). Solidul alb rezultat a fost uscat *in vid* peste noapte pentru a da compusul
- 30 din titlu ca solid alb (0,53 g, >99%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -66,99. LCMS pentru C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 401,0, 403,0; găsit 401,0, 403,0.

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



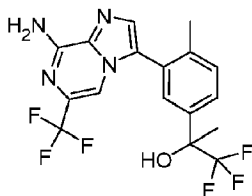
- O soluție de 3-bromo-N-(4-metoxibenzil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (0,53 g, 1,2 mmol) în TFA (2,9 mL) a fost încălzită la 55°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și apoi diluat cu apă (3,0 mL). Cu eprubeta de reacție într-o baie la 0°C, amestecul apos a fost alcalinizat cu 1,0 M NaOH (7,5 mL). Baia a fost îndepărtată, și amestecul apos a fost agitat timp de 5 min. Precipitatul alb rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă (2 x 10 mL) și uscat pentru a da produsul brut ca solid alb (0,440 g). Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (5-40% EtOAc/DCM) a dat compusul din titlu ca solid alb (0,25 g, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (s, 1H), 7,81
- 40

(s, 1H), 7,73 (br s, 2H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -66,77. LCMS pentru  $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : calculat  $m/z$  = 281,0, 283,0; găsit 280,9, 282,9.

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

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1 utilizând 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină ca materie primă în etapa 7.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 405,1; Găsit: 405,1.

**Exemple 5-6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Enantiomeri 1-2)**

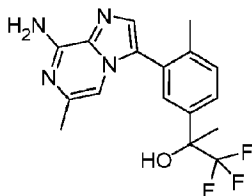


Amestecul racemic din Exemplul 4, (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol), a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 10% etanol în hexani, la debit de 18 mL/min, încărcare ~ 9 mg în 900  $\mu\text{L}$  etanol). Primul maxim care a eluat (Exemplul 5) a avut un timp de retenție de 18,2 min. Al doilea maxim care a eluat (Exemplul 6) a avut un timp de retenție de 23,0 min.

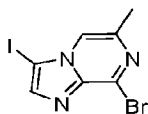
**Exemplul 5 (Enantiomer 1):**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 405,1; Găsit: 405,1.

**Exemplul 6 (Enantiomer 2):**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 405,1; Găsit: 405,1.

**Exemplul 7. 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

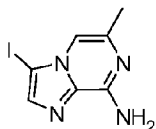


**Etapa 1. 8-Bromo-3-iodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazină**



O soluție de 8-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazină (0,881 g, 4,15 mmol) [Frontier, B12886] în DMF (27,7 mL) a fost tratată cu N-iodosuccinimidă (1,03 g, 4,57 mmol) și agitată la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și turnat în 50%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturată (50 mL). Amestecul apos a fost extras cu DCM (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (100 mL) și apoi s-a adăugat un amestec 1:1 de saramură și  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturată (100 mL), s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a filtrat, și s-a concentrat pentru a da produsul dorit (1,30 g, 93%) ca solid maro care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrIN}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : calculat  $m/z$  = 337,9, 339,9; găsit 337,9, 339,9.

**Etapa 2. 3-Iodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină**

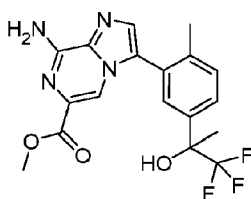


O suspensie de 8-bromo-3-iodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazină (107 mg, 0,317 mmol) în 14,5 M hidroxid de amoniu în apă (40 mmol) (NH<sub>4</sub>OH conc.) a fost încălzită la 150°C timp de 15 min într-un cuptor cu microunde. După răcirea la 0°C, amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece și filtrat. Solidul colectat a fost apoi spălat cu apă rece pentru a da produsul dorit (65,1 mg, 75%) ca un solid alburiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 275,0; găsit 275,0.

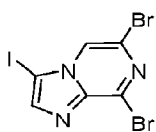
**Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1 utilizând 3-iodo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină ca materie primă în etapa 7. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (br s, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 351,1; Găsit: 351,2.

**Exemplul 8. 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil**

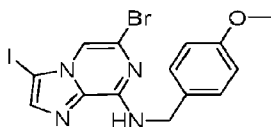


**Etapa 1. 6,8-Dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazină**



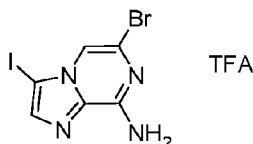
La o soluție de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazină (0,50 g, 1,8 mmol) [blocuri combi, OR-7964] în DMF (12 mL) s-a adăugat N-iodosuccinimidă (0,45 g, 2,0 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 60°C timp de 15,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo*. Solidul rezultat a fost preluat în diclorometan (DCM). Stratul organic a fost spălat secvențial cu apă și Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturată (apoasă). Stratul organic a fost apoi uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (0,64 g, 88%). LCMS pentru C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>IN<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 401,8, 403,8, 405,8; găsit 401,8, 403,7, 405,6.

**Etapa 2. 6-Bromo-3-iodo-N-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină**



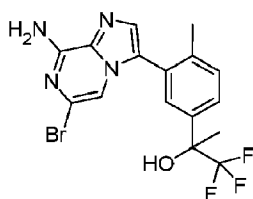
O soluție de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazină (1,67 g, 3,57 mmol), N,N-diizopropiletilamină (1,24 mL, 7,13 mmol), și (4-metoxifenil)metanamină (0,512 mL, 3,92 mmol) în iPrOH (11,9 mL) a fost încălzită într-un cuptor cu microunde la 110°C timp de 1 oră. După răcirea la temperatura camerei, amestecul de reacție solidificat a fost diluat cu izopropanol (75 mL) și apă (19 mL) și agitat timp de 10 min. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da produsul dorit (1,41 g, 86,1%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrIN<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 458,9, 460,9; găsit 459,0, 461,0.

**Etapa 3. Trifluoroacetat de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină**



O soluție de 6-bromo-3-iodo-N-(4-metoxibenzil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (2,72 g, 5,92 mmol) în acid trifluoroacetic (TFA, 14,8 mL) a fost agitată la 55°C timp de 5,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reconcentrat după diluarea cu acetonitril (2x). Solidul a fost diluat cu acetat de etil (12 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Suspensia a fost diluată cu hexani (12 mL) în picătură și agitată la temperatura camerei timp de 75 min. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da produsul dorit (2,03 g, 75,7%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $C_6H_5BrIN_4$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 338,9, 340,9; găsit 338,8, 340,8.

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

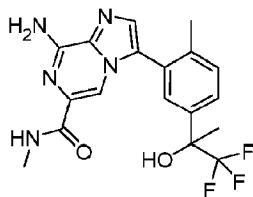


Un amestec de trifluoracetat de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (0,855 g, 1,89 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Exemplul 1, Etapa 2; 0,623 g, 1,89 mmol), și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (0,131 g, 0,113 mmol) în etanol (12,6 ml) a fost tratat cu 2,0 M carbonat de sodiu în apă (1,89 ml, 3,77 mmol), degazat cu azot timp de 5 min, și încălzit într-un reactor cu microunde la 130°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat parțial pentru a îndepărta etanolul și diluat cu acetat de etil și apă. Solidele au fost îndepărtat cu filtrare și stratul apos al filtratului a fost separat și extras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 2%) a dat produsul dorit (610 mg, 77,8%) ca spumă albă. LCMS pentru  $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415,0, 417,0; Găsit: 415,0, 417,0.

**Etapa 5. 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil**

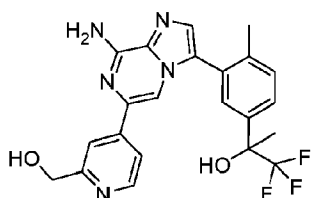
O soluție de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Exemplul 8, Etapa 4; 0,250 g, 0,602 mmol) în metanol (16,1 ml) a fost tratată cu trietilamină (0,336 ml, 2,41 mmol), și degazată cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu  $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$  (0,049 g, 0,060 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, saturat cu CO prin barbotarea gazului prin subsuprafața de reacție timp de 3 min, și încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat și uleiul roșu rezultat a fost diluat cu acetat de etil, apă, și bicarbonat de sodiu saturat. Stratul apos a fost separat și reextras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei maro. Purificarea prin cromatografia rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 4%) a dat produsul dorit (158 mg, 66,5%) ca un solid uleios chihlimbariu. LCMS pentru  $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 395,1; Găsit: 395,1.

**Exemplul 9. 8-Amino-N-metil-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il) fenil)imidazo[1,2-a] pirazin-6-carboxamidă**

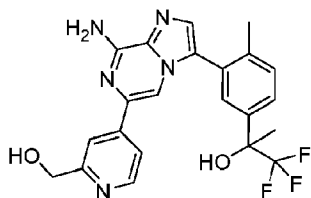


O soluție de 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil (Exemplul 8, 0,010 g, 0,025 mmol) în tetrahidrofuran (0,423 ml) într-un tub etanșabil a fost tratată cu metanamină (0,127 ml, 0,254 mmol) (2,0 M în THF) urmată de trimetilaluminiiu (0,063 ml, 0,127 mmol) (2M în toluen) și încălzită la 80°C peste noapte în tub etanșat.

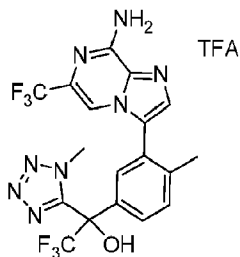
**Exemplul 10. 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (amestec de izomeri)**



**Exemplele 11-12.** 2-(3-(8-amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a] pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Enantiomeri 1-2)

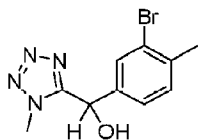


**Exemplul 13. Trifluoroacetat de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol**



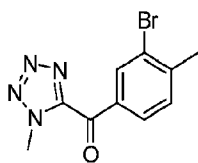
**Etapa 1. (3-Bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol**

5



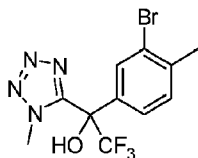
O soluție de 1-metil-1H-tetrazol (0,110 g, 1,31 mmol) [TCI, M2451] în tetrahidrofuran (3,0 mL) la  $-78^{\circ}\text{C}$  a fost tratată cu 1,6 M n-butilitriu în hexani (0,785 ml, 1,26 mmol) în picătură și agitată timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu o soluție de 3-bromo-4-metilbenzaldehydă (0,20 g, 1,01 mmol) [blocuri combi, HC-3454] în tetrahidrofuran (1,0 mL) în picătură și agitat la  $-78^{\circ}\text{C}$  timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și stins cu clorură de amoniu saturată. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 5%) a dat produsul dorit (137 mg, 48,2%) ca un solid uleios chihlimbariu. LCMS pentru  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 283,0, 285,0; Găsit: 283,0, 285,0.

**Etapa 2. (3-Bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanonă**



O soluție de (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanol (0,117 g, 0,413 mmol) în diclorometan (1,65 mL) la  $0^{\circ}\text{C}$  a fost tratată cu periodinan Dess-Martin (0,263 g, 0,62 mmol) și agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu bicarbonat de sodiu saturat, acetat de etil, și apă. Amestecul a fost filtrat pentru a îndepărta solidele. Stratul apos al filtratului a fost separat și extras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu saturat (2x) și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate pentru a da produsul dorit (113 mg, 97,4%) ca solid alb care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 281,0, 283,0; Găsit: 280,9, 282,9.

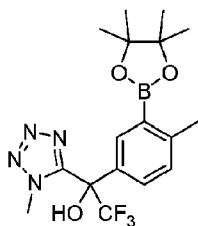
**Etapa 3. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H tetrazol-5-il)etan-1-ol**



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 1, utilizând (3-bromo-4-metilfenil)(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanonă ca materie primă. LCMS pentru  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 351,0, 353,0; Găsit: 350,9, 352,9.

**Etapa 4. 2,2,2-Trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol**

35

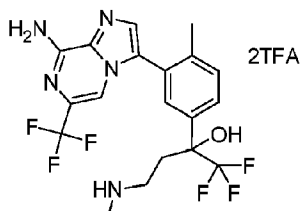


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 2, utilizând 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{17}H_{23}BF_3N_4O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 399,2; Găsit: 399,1.

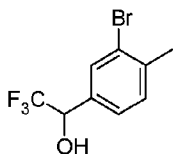
**Etapa 5. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol, TFA**

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 7, utilizând 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol și 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6) ca materii prime. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{18}H_{15}F_6N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 473,1; Găsit: 473,1.

**Exemplul 14. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifluoroacetat) (Amestec de Izomeri)**

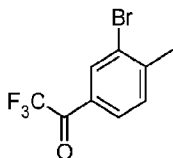


**Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**



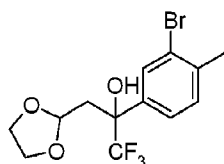
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 1, utilizând 3-bromo-4-metilbenzaldehydă [Aldrich, 750573] ca materie primă. LCMS pentru  $C_9H_7BrF_3$  ( $M-OH$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 251,0, 253,0; Găsit: 250,9, 252,9.

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



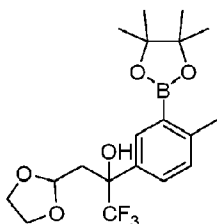
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 13, etapa 2, utilizând 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_9H_7BrF_3O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 267,0, 269,0; Găsit: 266,9, 268,9.

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



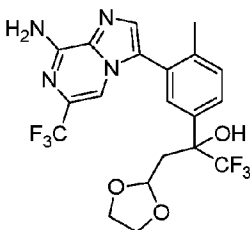
O soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă (0,520 g, 1,95 mmol) în tetrahidrofuran (1,95 ml) într-un flacon uscat într-un cuptor a fost tratată cu bromură de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)magneziu (0,5 M în THF) (9,74 mL, 4,87 mmol) [Aldrich, 472611] în picătură și agitată la 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și stins cu clorură de amoniu saturată (20 mL) și cu acetat de etil (50 mL). S-a adăugat o cantitate mică de apă pentru a dizolva toate solidele. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% - 40%) a dat produsul dorit (0,528 g, 76,3%) ca solid alb. LCMS pentru  $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$  ( $M+NH_4^+$ ):  $m/z$  = 372,0, 374,0; Găsit: 372,1, 374,1.

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



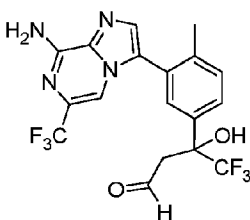
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 2, utilizând 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$  ( $M+NH_4^+$ ):  $m/z$  = 420,2; Găsit: 420,2.

**Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 7, utilizând 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol și 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6) ca materii prime. LCMS pentru  $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$  ( $M+H^+$ ):  $m/z$  = 477,1; Găsit: 477,1.

**Etapa 6. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal**



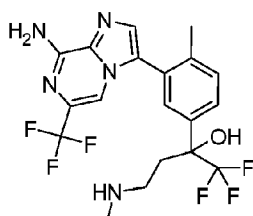
O soluție de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,207 g, 0,435 mmol) în tetrahidrofuran (2,90 mL) a fost tratată cu 6,0 M acid clorhidric în apă (1,45 mL, 8,69 mmol) în picătură și agitată la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat în picătură la o soluție de gheață răcită saturată de bicarbonat de sodiu (25 mL) și extras cu acetat de etil (50 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (207 mg, cantitativ) ca spumă albă care a fost utilizată fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$  ( $M+H^+$ ):  $m/z$  = 433,1; Găsit: 433,1.

**Etapa 7. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifluoroacetat)**

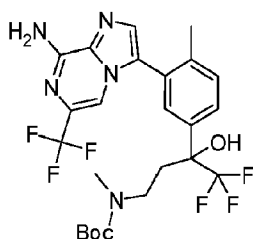
O soluție de 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal (22,5 mg, 0,052 mmol) în metanol (1,04 mL) a fost tratată cu metilamină (2M în

THF) (0,156 ml, 0,312 mmol) și agitată timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu cianoborohidruură de sodiu (6,54 mg, 0,104 mmol) și agitat timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și rezidul brut a fost purificat prin LCMS preparativă (XBridge® Coloană C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit (7,30 mg, 20,8%) ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (br s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 5H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 448,1; Găsit: 448,1.

**Exemplele 15-16.** 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Enantiomeri 1-2)



**Etapa 1.** (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4, 4, 4-trifluoro-3-hidroxibutil(metil)carbamate de terț-butil



O soluție de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Exemplul 14, 0,375 g, 0,838 mmol) în etanol (5,59 mL) a fost tratată cu di-terț-butil dicarbonat (0,231 ml, 1,01 mmol) și agitată timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la un reziduu brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 70%) a dat produsul dorit (0,453 g, 98,7%) ca spumă albă. LCMS pentru C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 548,2; Găsit: 548,2.

**Etapa 2.** (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil(metil)carbamate de terț-butil (Enantiomeri 1-2)

Amestecul racemic de terț-butil (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil(metil)carbamate a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1[21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 10% etanol în hexani, la debit de 18 mL/min, încărcare ~ 90 mg în 1800 μL etanol). Primul maxim care a eluat a avut un timp de retenție de 6,0 min (Enantiomer 1). Al doilea maxim care a eluat a avut un timp de retenție de 12,4 min (Enantiomer 2).

**Maxim 1 (Enantiomer 1):** LCMS pentru C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 548,2; Găsit: 548,2.

**Maxim 2 (Enantiomer 2):** LCMS pentru C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 548,2; Găsit: 548,2.

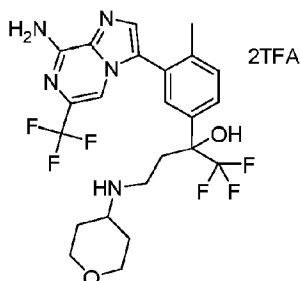
**Etapa 3.** 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Exemplul 15; Enantiomer 1)

O soluție de (3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil(metil)carbamate de terț-butil (0,204 g, 0,373 mmol) (maximul 1 din etapa 2) în diclorometan (2,48 mL) a fost tratată cu acid trifluoroacetic (2,50 mL, 32,4 mmol) și agitată timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat și reconcentrat din diclorometan (2x) la un ulei vâcos. Uleiul a fost răcit la 0°C, tratat cu bicarbonat de sodiu saturat, și extras cu diclorometan (3 x 30 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da o spumă incoloră. Această spumă a fost dizolvată într-o cantitate minimală de acetonitril și apă și liofilizată pentru a da produsul dorit (147 mg, 88,0%) ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 448,1; Găsit: 448,1.

**Etapa 4.** 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol (Exemplul 16; Enantiomer 2)

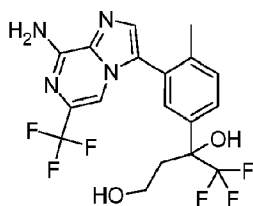
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din etapa 3, utilizând maximul 2 din etapa 2 ca materie primă.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). LCMS pentru  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 448,1; Găsit: 448,1.

**Exemplul 17.** 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butan-2-ol bis(2,2,2-trifluoroacetat)

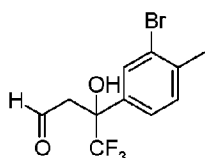


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 14, etapa 7, utilizând tetrahidro-2H-piran-4-amină [blocuri combi, AM-1004] ca materie primă.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (br s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,34 - 3,10 (m, 3H), 3,11 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 2H), 1,60 - 1,26 (m, 2H). LCMS pentru  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 518,2; Găsit: 518,2.

**Exemplul 18.** 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol

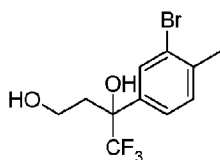


*Etapa 1. 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal*

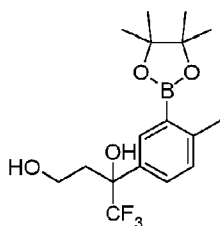


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 14, etapa 6, utilizând 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Exemplul 14, Etapa 3) ca materie primă. LCMS pentru  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 310,0, 312,0; Găsit: 310,0, 312,0.

*Etapa 2. 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol*



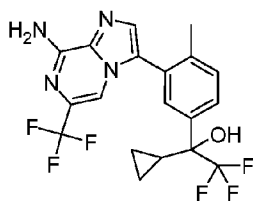
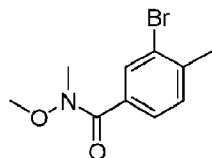
O soluție de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanal brut (0,280 g, 0,774 mmol) în metanol (5,16 mL) la 0°C a fost tratată cu tetrahidroborat de sodiu (0,062 mL, 1,55 mmol) și agitată la 0°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost stins cu apă la 0°C, încălzit la rt, diluat cu bicarbonat de sodiu saturat (20 mL), și extras cu acetat de etil (30 mL). Stratul apos a fost separat și extras cu acetat de etil suplimentar (30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da un ulei brut. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metil terț-butil eter (MTBE) în hexani (0% - 80%) a dat produsul dorit (0,209 g, 86,4%) ca ulei incolor. LCMS pentru  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{O}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 335,0, 337,0; Găsit: 334,9, 336,9.

**Etapa 3. 4, 4, 4-Trifluoro-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-1,3-diol**

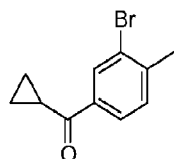
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 2, utilizând 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$  ( $M+NH_4^+$ ):  $m/z = 378,2$ ; Găsit: 378,2.

**Etapa 4. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol**

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 7, utilizând 4,4,4-trifluoro-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-1,3-diol și 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6) ca materii prime.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 5H), 7,48 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,62 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$  ( $M+H^+$ ):  $m/z = 435,1$ ; Găsit: 435,1.

**Exemplul 19. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol****Etapa 1. 3-Bromo-N-metoksi-N,4-dimetilbenzamidă**

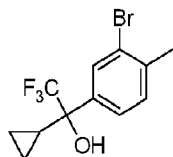
O soluție de acid 3-bromo-4-metilbenzoic (2,50 g, 11,6 mmol) [blocuri combi, CA-5008] în N,N-dimetilformamidă (11,6 mL) la 0°C a fost tratată cu trietilamină (4,86 mL, 34,9 mmol) urmată de hexafluorofosfat de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu (5,29 g, 14,0 mmol) și agitată timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (1,35 mL, 15,1 mmol) și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de bicarbonat de sodiu saturat (75 mL) și apă (75 mL) și extras cu acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu 1M HCl (150 mL) și saramură (50 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un ulei arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 40%) a dat produsul dorit (2,80 g, 93,3%) ca ulei incolor. LCMS pentru  $C_{10}H_{13}BrNO_2$  ( $M+H^+$ ):  $m/z = 258,0$ , 260,0; Găsit: 258,0, 260,0.

**Etapa 2. (3-Bromo-4-metilfenil)(ciclopropil)metanonă**

O soluție de 3-bromo-4-metilbenzamidă (0,353 g, 1,37 mmol) în tetrahidrofuran (5,47 mL) la 0°C a fost tratată cu bromură de ciclopropilmagneziu (8,21 mL, 4,10 mmol) (0,5 M în THF) în picătură și agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, stins

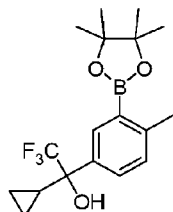
cu clorură de amoniu saturată (20 mL), și extras cu acetat de etil (50 mL) (s-au adăugat câteva picături de apă pentru a dizolva toate solidele). Stratul organic a fost separat și spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un ulei galben. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% - 30%) a dat produsul dorit (0,313 g, 95,7%) ca ulei incolor. LCMS pentru  $C_{11}H_{12}BrO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 239,0, 241,0; Găsit: 239,0, 241,0.

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



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 1, utilizând (3-bromo-4-metilfenil)(ciclopropil)metanonă ca materie primă. LCMS pentru  $C_{12}H_{11}BrF_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z = 291,0, 293,0; Găsit: 291,0, 293,0.

**Etapa 4. 1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol**



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 2, utilizând 1-(3-bromo-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{18}H_{25}BF_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 357,2; Găsit: 357,1.

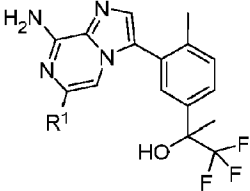
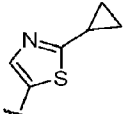
**Etapa 5. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**

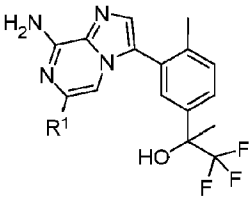
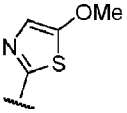
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 7, utilizând 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol și 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6) ca materii prime. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,82 - 1,62 (m, 1H), 0,89 - 0,72 (m, 1H), 0,65 - 0,48 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 1H), 0,31 - 0,17 (m, 1H). LCMS pentru  $C_{19}H_{17}F_6N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431,1; Găsit: 431,1.

**Exemplele 20-21.**

Exemplele 20-21 listate în Tabelul 1 au fost sintetizate în conformitate cu proceduri analoage cu sinteza din Exemplul 10.

**Tabelul 1.**

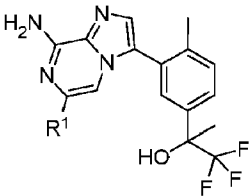
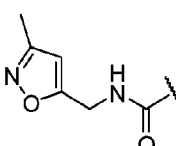
|  |                                                                                                                     |                                                                                     |                         |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                                                                                                | R <sup>1</sup>                                                                      | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                           |
| 20                                                                                  | 2-(3-(8-Amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA |  | 460,1                   |                                                                                       |
| 21                                                                                  | 2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1,2-                                                                   |                                                                                     | 450,1                   | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,52 |

|  |                                                               |                                                                                   |                         |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                          | R <sup>1</sup>                                                                    | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                  |
|                                                                                   | a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, TFA |  |                         | (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). |

**Exemplul 22.**

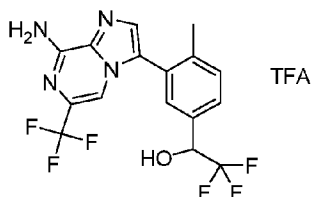
Exemplul 22 listat în Tabelul 2 a fost sintetizat în conformitate cu procedurile analoge cu sinteza din Exemplul 9.

5 **Tabelul 2.**

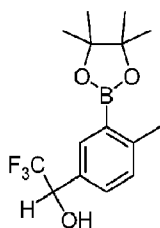
|  |                                                                                                                                           |                                                                                      |                         |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|
| Nr. ex.                                                                            | Nume                                                                                                                                      | R <sup>1</sup>                                                                       | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN |
| 22                                                                                 | 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilizoxazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, TFA |  | 475,2                   |             |

**Exemplul 23. Sare de trifluoroacetat de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil) imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**

10



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

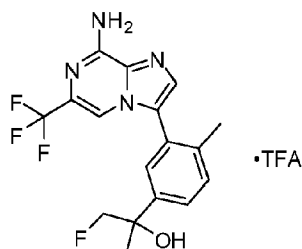
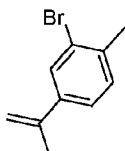


15

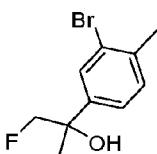
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 2, utilizând 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (Exemplul 14, Etapa 1) ca materie primă. LCMS pentru C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 317,1; Găsit: 317,1.

**Etapă 2. Sare de trifluoroacetat de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol**

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 7, utilizând 2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ol și 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6) ca materii prime. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 5H), 5,40 - 5,02 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 391,1; Găsit: 391,1.

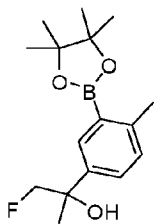
**Exemplul 24. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (amestec racemic de izomeri)****Etapă 1. 2-Bromo-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)benzen**

S-a adăugat soluție de terț-butoxid de potasiu (1,0 M, 5,6 mL, 5,6 mmol) la un amestec agitat de bromură de metiltrifenilfosfoniu (2,0 g, 5,6 mmol) în eter anhidru (20 mL). Amestecul galben rezultat a fost lăsat să se agite timp de 1 oră, timp după care s-a adăugat în picătură o soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă (1,0 g, 4,7 mmol, blocuri combi) în eter anhidru (10,0 mL). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte și a fost apoi trecut printr-un strat de Celite® și spălat cu hexani. Solventul a fost îndepărtat din filtrat sub presiune redusă. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, eluând cu hexani ca eluent pentru a da produsul ca ulei incolor (0,50 g, 51%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

**Etapă 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (amestec racemic de izomeri)**

La o soluție de 2-bromo-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)benzen (0,170 g, 0,805 mmol) în MeCN (10 mL) s-a adăugat apă (2,0 mL) și Selectfluor® (0,342 g, 0,966 mmol). Amestecul a fost încălzit la microunde până la 80°C timp de 5 minute. Acetonitrilul a fost îndepărtat *in vacuo* și amestecul de reacție brut a fost partiționat între DCM și apă. Stratul organic a fost uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-30% EtOAc în hexani pentru a da produsul ca ulei incolor (170 mg, 87%). LCMS calculat pentru C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrF (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: m/z = 229,0, găsit: 229,0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,56 - 4,30 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,59 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

**Etapă 3. 1-Fluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (amestec racemic de izomeri)**

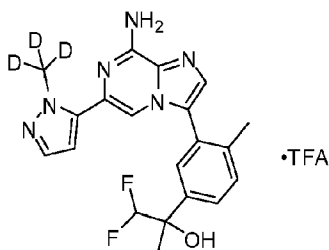


O fiolă etanșabilă a fost încărcată cu 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (168 mg, 0,680 mmol), bis(pinacolato)diboron (207 mg, 0,816 mmol), și acetat de potasiu (0,220 g, 2,24 mmol) și atmosfera din fiolă a fost înlocuită cu azot. S-a adăugat tetrahidrofuran (2,5 mL) și amestecul a fost degazat cu azot timp de 5 minute. S-a adăugat diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (19 mg, 0,027 mmol) și amestecul a fost degazat din nou timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit într-o baie cu ulei menținută la 120°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și apă deionizată, apoi filtrat prin Celite®. Straturile filtratului au fost separate și stratul apos a fost din nou extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da produsul care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: m/z = 277,2, găsit: 277,1.

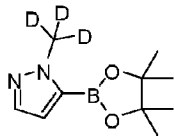
**Etapă 4. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol (amestec racemic preparat)**

O fiolă la microunde a fost încărcată cu 1-fluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,050 g, 0,10 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 43,0 mg, 0,153 mmol), THF (2,0 mL), și soluție de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 M, 0,41 mL, 0,41 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu N<sub>2</sub> și încălzit la microunde până la 120°C timp de 20 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeCN și MeOH și filtrat. Produsul a fost purificat prin HPLC-MS preparativă (pH = 2) și eluentul a fost congelat și liofilizat pentru a da produsul ca solid alb (14 mg, 28%). LCMS calculat pentru C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 369,1, găsit: 369,4. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

**Exemplul 25. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiomer singur)**



**Etapă 1. 1-(Metil-d<sub>3</sub>)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**

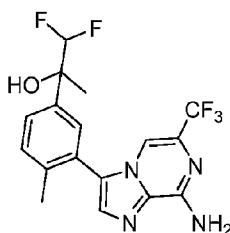


Produsul din titlu a fost preparat prin metoda descrisă în J. Label Compd. Radiopharm 2012, 55, 467-469 cu modificarea că 1H-pirazol și iodometan-d<sub>3</sub> au fost utilizate ca materii prime. S-a adăugat n-butillitiu (1,6 M în hexani, 8,08 mL, 12,9 mmol) peste 2 minute la un amestec agitat de 1H-pirazol (0,800 g, 11,8 mmol, Aldrich) în THF (23,5 mL) la 0°C sub azot. S-a adăugat apoi iodometan-d<sub>3</sub> (1,87 g, 12,9 mmol, Aldrich), amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și a fost agitat timp de 23 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C și s-a adăugat n-butillitiu (1,6 M în hexani, 8,81 mL, 14,1 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei timp de o oră, apoi a fost răcit la -78°C. S-a adăugat 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (3,59 mL, 17,6 mmol), și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 15 minute, apoi încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. S-a adăugat NH<sub>4</sub>Cl (90 mL) saturată și amestecul a fost extras cu DCM (350 mL și 2 x 100 mL). Extractele organice au fost combinate, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da produsul dorit ca solid care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

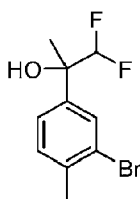
**Etapă 2. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiomer singur)**

O fiolă a fost încărcată cu un singur izomer de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,100 g, 0,252 mmol, din Exemplul 29, Etapa 3), 1-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (159 mg, 0,755 mmol) și THF (2,0 mL). Amestecul a fost degazat și s-a adăugat 1,0 M soluție de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,63 mL, 0,63 mmol). Amestecul de reacție a fost din nou degazat și s-a adăugat aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,041 g, 0,050 mmol). Reacția a fost încălzită până la 90°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost filtrat. Produsul a fost purificat prin HPLC-MS preparativă (pH = 2). LCMS calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 402,2, găsit: 402,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,66 (s), -129,27 (dd, J = 56,1, 30,1 Hz).

**Exemplele 26 și 27. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Enantiomeri 1-2)**

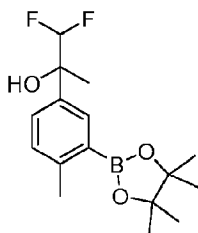


**Etapă 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**



La o soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă (3,1 g, 15 mmol) în acetonitril uscat (15 mL) s-a adăugat (bromodifluorometil)trimetilsilan (5,1 ml) (blocuri combi, QC-0668) și trifenilfosfină (4,6 g, 17 mmol), succesiv. Apoi s-a adăugat în picătură 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonă (3,5 ml, 29 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt peste noapte. Cu flaconul de reacție într-o baie cu apă la rt, s-a adăugat în picătură KOH apos (15 ml, 45 mmol, 3,0 M). Baia a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat rapid timp de 2 ore. Cu flaconul de reacție din nou într-o baie cu apă la rt, s-a adăugat HCl apos (15 ml, 30 mmol, 2,0 M). Amestecul a fost extras cu MTBE (3 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (5-25% MTBE/hexani) au dat compusul din titlu ca ulei galben deschis (3,2 g, 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,39 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130,48 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F).

**Etapă 2. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propan-2-ol**



Un amestec de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,55 g, 2,2 mmol), acetat de potasiu (0,59 g, 6,0 mmol), și diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (51 mg, 0,072 mmol) în THF (7,2 mL) a fost degazat timp de 5 min cu N<sub>2</sub>. Amestecul a fost încălzit într-un cuptor cu microunde la 135°C timp de 20 minute. Amestecul de reacție a

fost diluat cu EtOAc și filtrat prin Celite®, clătit cu EtOAc. Filtratul a fost spălat cu apă și apoi saramură, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (10-34% MTBE/hexani) a dat compusul din titlu ca ulei clar (0,63 g, 93%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (t, *J* = 57 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,71 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,76 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-OH)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 295,2; găsit 295,1.

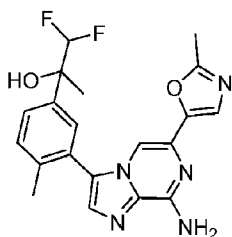
**Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomeri 1-2)**

Un amestec de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 0,13 g, 0,46 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (76 mg, 0,093 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,19 g, 0,51 mmol), THF (7,8 mL), și 1,0 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq) (0,93 mL, 0,93 mmol) a fost degazat cu N<sub>2</sub> timp de 5 min și apoi încălzit la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (3 x 8 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 10, 32-52% MeCN/0,1% NH<sub>4</sub>OH (apoasă) peste 5 min, 60 mL/min) au dat produsul racemic (65 mg). Purificarea prin HPLC chirală pe o coloană AD (30% hexan/iPrOH (0,1% Et<sub>2</sub>NH), 17 mL/min) a dat Exemplul 26 ca solid alb (primul izomer care a aeluat, *t<sub>R</sub>* = 25,0 min, 24 mg, 13%) și Exemplul 27 ca un solid alburii (al doilea izomer care a aeluat, *t<sub>R</sub>* = 28,2 min, 28 mg, 16%).

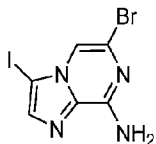
**Exemplul 26 (Izomer 1):** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,98 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -66,87 (s, 3F), -128,74 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F), -129,82 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F). LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 387,1; găsit 387,1.

**Exemplul 27 (Izomer 2):** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,98 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -66,87 (s, 3F), -129,04 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F), -129,72 (dd, *J* = 270, 56 Hz, 1F). LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 387,1; găsit 387,1.

**Exemplul 28. 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**

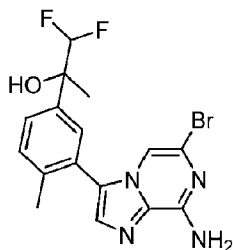


**Etapa 1. 6-Bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină**



O suspensie de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazină (539 mg, 1,34 mmol) în NH<sub>4</sub>OH conc. (apoasă) (10 mL) a fost încălzită la 150°C timp de 15 min într-un cuptor cu microunde. După răcirea la 0°C, amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece și filtrat. Solidul colectat a fost apoi spălat cu apă rece pentru a da compusul din titlu ca un solid alburii (356 mg, 79%). LCMS pentru C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrIN<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 338,9, 340,9; găsit 338,8, 340,9.

**Etapa 2. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**

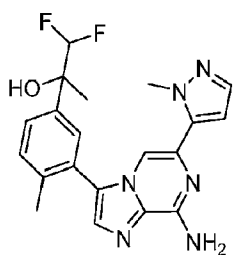


Un amestec de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (0,12 g, 0,35 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (0,13 g, 0,35 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (24 mg, 0,021 mmol), EtOH (5,0 mL), și 2,0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (apoasă) (0,35 mL, 0,70 mmol) a fost degazat timp de 5 min cu N<sub>2</sub>. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit într-un rector cu microunde la 130°C timp de 2 x 30 min. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (20-80% EtOAc/DCM) a dat compusul din titlu ca solid galben (0,14 g). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 397,0, 399,0; găsit 397,0, 399,0.

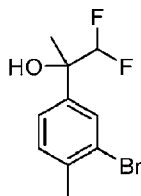
**Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**

O fiolă de 1-gram a fost încărcată cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (8 mg, 0,02 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (3 mg, 4 μmol), și 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (13 mg, 0,060 mmol). S-a adăugat THF (0,4 mL) și apoi 1,0 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (apos) (50 μL, 0,050 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu N<sub>2</sub> pe scurt și apoi încălzit la 80°C timp de 12 ore. Încălzirea a fost întreruptă, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un dop de Celite® și Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și apoi concentrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloana C-18 (pH = 10, 26-46% MeCN/0,1% NH<sub>4</sub>OH (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca un solid alburii (2,4 mg, 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 400,2; găsit 400,2.

**Exemplul 29. Sare de trifluoroacetat 1,2 de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1)**



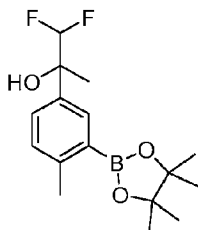
**Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primul izomer care a eluat)**



La o soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă (15 g, 70 mmol) (blocuri combi, SH-5880) în acetonitril uscat (70 mL) s-a adăugat (bromodifluorometil)trimetilsilan (17 mL) (blocuri combi, QC-0668) și trifenilfosfină (22 g, 85 mmol), succesiv. Apoi s-a adăugat în picătură 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonă (3,5 mL, 29 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Cu flaconul de reacție într-o baie cu apă la rt, s-a adăugat în picătură prin pâlnie de adăugare KOH apos (70 mL, 210 mmol, 3,0 M). Baia a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat rapid timp de 1,5 ore. Cu flaconul de reacție din nou într-o baie de apă la rt, s-a adăugat încet prin

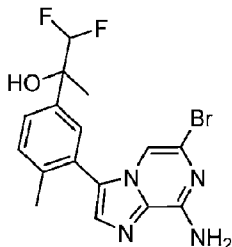
pâlnie de adăugare HCl apos (70 mL, 140 mmol, 2,0 M). Amestecul a fost apoi extras cu MTBE (3 x 125 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient de etapă: 5%, apoi 19% MTBE/hexani) a dat compusul racemic ca ulei galben (17 g). Purificarea prin HPLC preparatorie chirală pe o coloană Fenomenx Lux Amylose-1 (5% EtOH/hexani, 18 mL/min) a dat compusul din titlu, care a fost primul enantiomer care a eluat (*t<sub>R</sub>* = 8,9 min), ca ulei galben deschis (7,1 g, 38%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,40 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,49 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

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



Un amestec de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (primul izomer eluat) (0,50 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,55 g, 2,2 mmol), acetat de potasiu (0,58 g, 5,9 mmol), și diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (50 mg, 0,072 mmol) în THF (2,5 mL) a fost degazat timp de 5 min cu N<sub>2</sub>. Amestecul a fost încălzit într-un cuptor cu microunde la 135°C pentru 20 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și filtrat prin Celite®, clătit cu EtOAc. Filtratul a fost spălat cu apă și apoi saramură, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-5% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca ulei clar (0,53 g, 79%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-OH)<sup>+</sup>: calculat m/z = 295,2; găsit 295,1.

**Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1)**



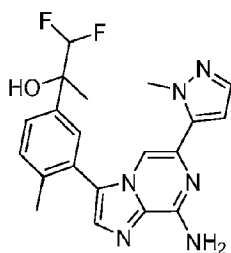
Un amestec de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (1,21 g, 3,56 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Izomer 1) (1,10 g, 3,56 mmol), THF (17,8 mL), și 1,0 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (apos) (10,7 mL, 10,7 mmol) a fost degazat timp de 5 min cu N<sub>2</sub> înainte de adăugarea de aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (581 mg, 0,711 mmol). Amestecul a fost degazat din nou timp de 2 min cu N<sub>2</sub>. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit într-o fiolă etanșată la 80°C peste noapte. Stratul apos a fost îndepărtat, și stratul organic a fost concentrat. Purificarea prin gel de siliciu (50-100% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (1,15 g, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,97 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,26 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130,28 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 397,0, 399,0; găsit 397,0, 399,0.

**Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol, 1,2TFA (Izomer 1)**

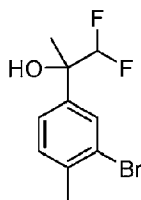
O fiolă a fost încărcată cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1) (0,87 g, 2,2 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,36 g, 0,44 mmol), și ester al acidului pinacol 1-metil-1H-pirazol-5-boronic (1,4 g, 6,6 mmol). THF (5,0 mL) și apoi s-a adăugat 1,0 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (apos) (5,5 mL, 5,5 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu N<sub>2</sub> pe scurt și apoi încălzit la 80°C timp de 12 ore. Amestecul de

reacție a fost filtrat printr-un dop de Celite® și Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și apoi concentrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 12-30% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu (0,46 g, 40%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,56 (s), -128,94 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129,58 (dd, *J* = 270, 56 Hz). LCMS pentru C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 399,2; găsit 399,1.

**Exemplul 30. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2)**

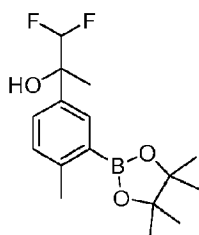


**Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2)**



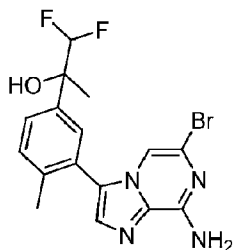
Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 29, Etapa 1. Purificarea compusului racemic prin HPLC preparatorie chirală pe o coloană Fenomenx Lux Amylose-1 (5% EtOH/hexani, 18 mL/min) a dat compusul din titlu, care a fost al doilea enantiomer care a eluat (*t<sub>R</sub>* = 11,6 min; Izomer 2). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,63 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,39 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -130,48 (dd, *J* = 280, 57 Hz).

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



Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 29, Etapa 2, substituind 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2) cu 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-OH)<sup>+</sup>: calculat m/z = 295,2; găsit 295,1.

**Etapa 3. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2)**



Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 28, Etapa 2, substituind 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Izomer 2) cu 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Izomer 1). LCMS pentru  $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z$  = 397,0, 399,0; găsit 397,0, 399,0.

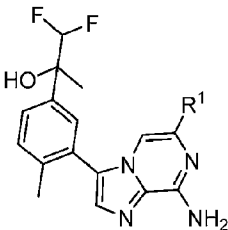
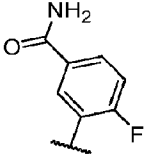
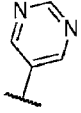
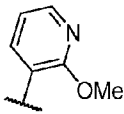
**Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2)**

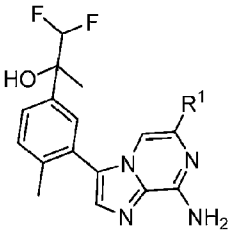
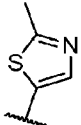
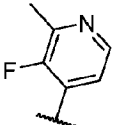
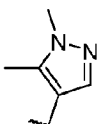
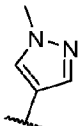
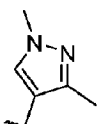
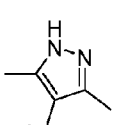
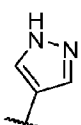
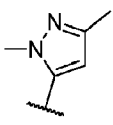
Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 29, Etapa 4, substituind 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2) cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J$  = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (br s, 2H), 6,40 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (t,  $J$  = 56 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H) 4,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{20}H_{21}F_2N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z$  = 399,2; găsit 399,2.

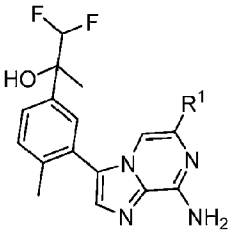
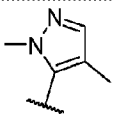
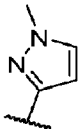
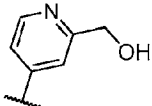
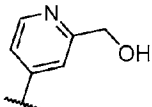
**Exemplele 31 până la 48, 100, 106 și 108.**

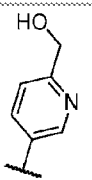
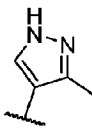
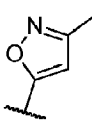
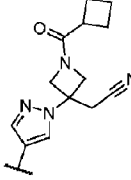
Exemplele 31 până la 48, 100, 106 și 108, au fost sintetizate în conformitate cu proceduri analoage cu cele prezentate în Exemplul 28, Etapa 3 (Metoda A); Exemplul 29, Etapa 4 (Metoda B); sau Exemplul 30, Etapa 4 (Metoda C). Datele sunt listate în Tabelul 3.

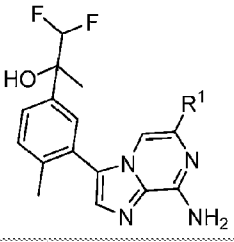
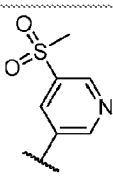
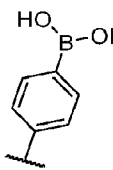
**Tabelul 3.**

|  |                                                                                                                 |                                                                                     |        |                         |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|-------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                                                                                            | R <sup>1</sup>                                                                      | Metodă | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN |
| 31                                                                                  | 3-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamidă |  | A      | 456,1                   |             |
| 32                                                                                  | 2-(3-(8-Amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol               |  | A      | 397,1                   |             |
| 33                                                                                  | 2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol         |  | A      | 426,1                   |             |
| 34                                                                                  | 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-                                  |                                                                                     | A      | 416,2                   |             |

|  |                                                                                                                           |                                                                                     |        |                         |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|-------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                                                      | R <sup>1</sup>                                                                      | Metodă | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN |
|                                                                                   | 1,1-difluoropropan-2-ol                                                                                                   |    |        |                         |             |
| 35                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol           |    | A      | 428,3                   |             |
| 36                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1) |   | B      | 413,1                   |             |
| 37                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1)     |  | B      | 399,1                   |             |
| 38                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1) |  | B      | 413,2                   |             |
| 39                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1) |  | B      | 413,1                   |             |
| 40                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1)             |  | B      | 385,1                   |             |
| 41                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1) |  | B      | 413,2                   |             |
| 42                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1,4-                                                                                                     |                                                                                     | B      | 413,1                   |             |

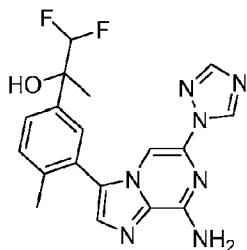
|  |                                                                                                                                         |                                                                                     |        |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                                                                    | R¹                                                                                  | Metodă | LCMS [M+H]⁺ | Spectre RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                   | dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1)                  |    |        |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 43                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1) |    | B      | 399,1       | <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,68 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,59 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,99 (t, <i>J</i> = 55,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).       |
| 44                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1)     |  | B      | 426,1       | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,00 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). |
| 45                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 2)     |  | C      | 426,1       | <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (evidente s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,00 (t, <i>J</i> = 56,0 Hz, 2H), 5,98 (br s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).            |
| 46                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-                                                                                             |                                                                                     | B      | 426,5       | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,99                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Nr.<br>ex. | Nume                                                                                                                                                                           | R <sup>1</sup>                                                                      | Metodă | LCMS<br>[M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol trifluoroacetat (izomer 1)                                                                                |    |        |                            | (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (evidente d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 3H), 5,99 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).                                                                                                            |
| 47         | 2-(3-(8-Amino-6-(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol, 1,2TFA (izomer 1)                                         |  | B      | 399,1                      | <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,97 (t, <i>J</i> = 56,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H) 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). <sup>19</sup> F RMN (470 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74,10 (s), - 128,91 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz), - 129,58 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz). |
| 48         | Trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(3-metilizoxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1)                                          |  | B      | 400,1                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).                                                                            |
| 100        | 2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-(ciclobutanecarbon il)azetidin-3-il)acetonitril |  | B*     | 561,2                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 106        | 2-(3-(8-Amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol                                                               |                                                                                     | B      | 474,1                      | <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,36 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 9,01 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,02                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                         |                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |        |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                                                                                  | Nume                                                                                                                                                                            | R <sup>1</sup>                                                                      | Metodă | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                 |    |        |                         | (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (br s, 2H), 5,99 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). <sup>19</sup> F RMN (470 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ - 73,4, - 129,25 (evidente d, <i>J</i> = 56 Hz), -129,27 (evidente d, <i>J</i> = 56 Hz).                                                                                |
| 108                                                                                                                                      | Sare de trifluoroacetat a acidului (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)boronic (1,3TFA:1 moleculă Exemplul 108) |  | B      | 439,1                   | <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,85 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (evidente d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 6,00 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). <sup>19</sup> F RMN (470 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74,31 (s), - 128,9 (dd, <i>J</i> = 270, 57 Hz), - 129,6 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz) |
| B* indică derivatizarea suplimentară după cuplarea suzuki descrisă (Deprotejare și sau acoperire cu cloruri acide sau cloruri sulfonil). |                                                                                                                                                                                 |                                                                                     |        |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Exemplul 49. 2-(3-(8-Amino-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**

5



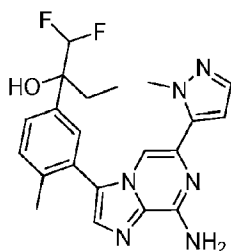
Un amestec de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (din Exemplul 28, Etapa 1) (9 mg, 0,02 mmol), 1,2,4-triazol (5 mg, 0,07 mmol), și Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg, 0,07 mmol) în NMP (62 μL) a fost încălzit la 110°C timp de 2 ore și apoi la 120°C timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și filtrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o

10

coloană C-18 (pH = 10, 30-41% MeCN/0,1% NH<sub>4</sub>OH (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca solid alb (1 mg, 10%). LCMS pentru C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 386,2; găsit 386,1.

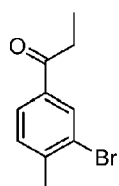
**Exemplul 50. Trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol**

5



**Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)propan-1-onă**

10

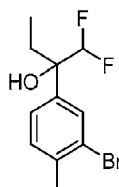


La o soluție de 3-bromo-*N*-metoai-*N*,4-dimetilbenzamidă (0,36 g, 1,4 mmol) în THF (5,6 mL) la 0°C, s-a adăugat în picătură bromură de etilmagneziu în THF (4,2 mL, 4,2 mmol, 1,0 M). Baia la 0°C a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit o dată din nou până la 0°C, și reacția stinsă cu NH<sub>4</sub>Cl saturat. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3x). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-15% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca solid alb (0,29 g, 92%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,96 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15

20

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

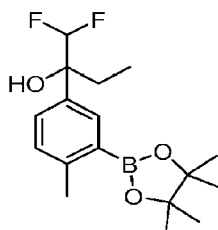


Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu Exemplele 26 și 27, Etapa 1, substituind 1-(3-bromo-4-metilfenil)propan-1-onă cu 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 5,70 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,09 - 1,89 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129,89 (dd, *J* = 280, 56 Hz), -131,16 (dd, *J* = 280, 56 Hz).

25

**Etapa 3. 1,1-Difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) butan-2-ol**

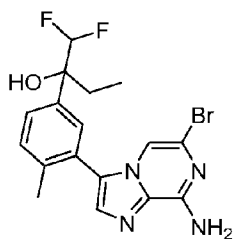
30



Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu Exemplele 26-27, Etapa 2, substituind 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol cu 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-OH)<sup>+</sup>: calculat m/z = 309,2; găsit 309,2.

35

**Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol**

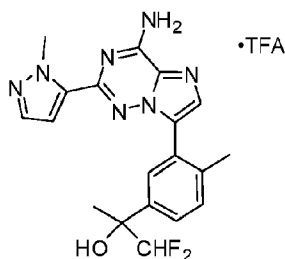


Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 28, Etapa 2, substituind 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol cu 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol. LCMS pentru  $C_{17}H_{18}BrF_2N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 411,1, 413,1$ ; găsit 411,0, 413,1.

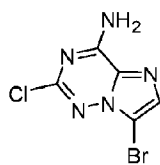
**Etapa 5. Trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol**

Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 29, Etapa 4, substituind 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,40 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,03 (t,  $J = 56$  Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 0,71 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,29 (s), -128,57 (dd,  $J = 270, 56$  Hz), -130,62 (dd,  $J = 270, 56$  Hz). LCMS pentru  $C_{21}H_{23}F_2N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 413,2$ ; găsit 413,2.

**Exemplul 51. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiomer singur)**

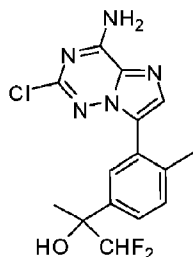


**Etapa 1. 7-Bromo-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină**



Un amestec de 7-bromo-2,4-dicloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazină (96 mg, 0,358 mmol, preparat cum s-a descris în WO2016183094) în amoniac (2M/EtOH) (3 ml, 6,00 mmol) și THF (2 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, și volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Reziduul a fost spălat cu eter, filtrat, și uscat în aer pentru a da compusul din titlu ca solid purpuriu (79 mg, 89%). LCMS calculat pentru  $C_5H_4BrClN_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 247,9$ , găsit: 247,9.

**Etapa 2. 2-(3-(4-Amino-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**

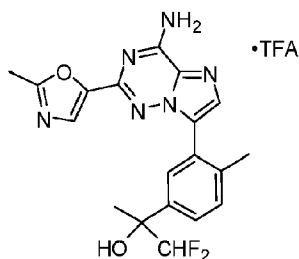


Un amestec de 7-bromo-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină (55 mg, 0,22 mmol), 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propan-2-ol (izomer 1) (din Exemplul 29, Etapa 2) (90 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24,3 mg, 33 μmol), și carbonat de potasiu (1M/H<sub>2</sub>O, 0,55 ml, 0,55 mmol) în dioxan (3 ml) a fost stropit cu N<sub>2</sub> timp de 5 min și încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (45 mg, 58%). LCMS calculat pentru C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 354,1, găsit: 354,0.

**Etapa 3. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1)**

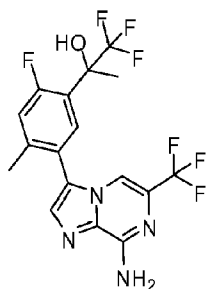
Un amestec de 2-(3-(4-amino-2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (45 mg, 0,13 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (79 mg, 0,38 mmol), aduct de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,8 mg, 25 μmol), și carbonat de sodiu (1M/H<sub>2</sub>O, 0,38 ml, 0,38 mmol) în dioxan (3,0 ml) a fost stropit cu N<sub>2</sub> timp de 5 min și încălzit la 130°C la microunde timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, filtrat prin un strat de celite®, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC Prep (pH = 2) pentru a da compusul din titlu (15 mg, 30%). LCMS calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,2, găsit: 400,2.

**Exemplul 52. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(4-Amino-2-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (enantiomer singur)**

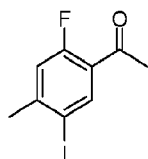


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 51, utilizând 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol în loc de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolul din Etapa 3. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). LCMS calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 401,2, găsit: 401,1.

**Exemplul 53. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



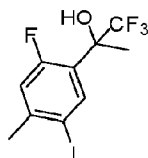
**Etapa 1. 1-(2-fluoro-5-iodo-4-metilfenil)etan-1-onă**



La o soluție la 0°C de 2-fluoro-5-iodo-4-metilbenzoat de metil (300 mg, 1,02 mmol) și clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (119 mg, 1,22 mmol) în THF anhidru (5 ml) s-a adăugat bromură de metilmagneziu 3M în Et<sub>2</sub>O (2,0 ml, 6,1 mmol) și soluția a fost lăsată să se încălzească gradual la

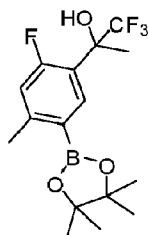
temperatura ambiantă în timp ce s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C înainte de stingerea cu clorură de amoniu saturată (apoasă). Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (20 mL) și apă (3 mL). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (3 x 3 mL) și fazele apoase combinate au fost extrase cu acetat de etil (5 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (5 mL), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (40 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-20% acetat de etil/ hexani) pentru a da produsul dorit (174 mg, randament 61%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27-8,31 (m, 1H), 7,00 (dt, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,62 (bs, 3H), 2,47 (bs, 3H).

**Etapa 2. 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-iodo-4-metilfenil)propan-2-ol**



La o soluție la 0°C de 1-(2-fluoro-5-iodo-4-metilfenil)etan-1-onă (174 mg, 0,626 mmol) s-a adăugat secvențial trimetil(trifluorometil)silan (2,0 M în THF) (0,60 ml, 1,3 mmol) și fluorură de tetrabutilamoniu (1,0 M în THF) (0,063 mL, 0,063 mmol) și soluția rezultată a fost lăsată să se încălzească gradual la temperatura ambiantă. Reacția a fost stinsă prin adăugare de metanol și purificată prin cromatografie CombiFlash (20 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-40% acetat de etil/ hexani) pentru a da produsul dorit (150 mg, randament 69%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

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

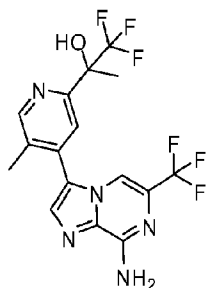


Un amestec de 1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-5-iodo-4-metilfenil)propan-2-ol (122 mg, 0,350 mmol), acetat de potasiu (103 mg, 1,05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (134 mg, 0,526 mmol), și aduct de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29 mg, 0,035 mmol) în 1,4-dioxan (2,0 ml) a fost degazat și purgat cu N<sub>2</sub> de câteva ori înainte de încălzirea la 105°C într-o fiolă etanșată peste noapte. După răcire la temperatura ambiantă amestecul de reacție brut a fost diluat cu acetat de etil (15 mL) și filtrat printr-un strat de Celite®. Anorganicele au fost spălate bine cu acetat de etil și filtratul a fost concentrat *in vacuo*. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

**Etapa 4. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

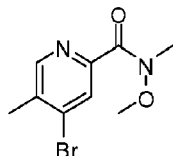
Un amestec de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 30 mg, 0,11 mmol), acid (4-fluoro-2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)boronic (40 mg, 0,15 mmol), carbonat de potasiu (44,3 mg, 0,320 mmol), și Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (16 mg, 14 μmol) în 1,4-dioxan (0,6 ml) și apă (0,06 ml) a fost degazat și purgat cu N<sub>2</sub> (g) de câteva ori înainte de încălzirea *prin iradiere* cu microunde într-o fiolă etanșată la 130°C peste noapte. S-au adăugat o a doua alicotă de acid (4-fluoro-2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)boronic (40 mg, 0,15 mmol) și Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (8 mg, 7 μmol) și s-a continuat agitarea la 130°C timp de 1,5 ore. După răcire la temperatura ambiantă amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (15 mL) și filtrat printr-un strat de Celite®. Anorganicele au fost bine spălate cu acetat de etil și produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (12 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-20% metanol/ diclorometan) urmată de purificare *prin* HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 33-51% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 12 min, 60 mL/min) pentru a da compusul din titlu. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 423,3; găsit 423,3.

**Exemplul 54. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



**Etapă 1. 4-bromo-N-metoxi-N,5-dimetilpicolinamidă**

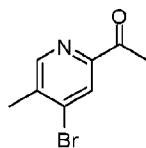
5



O soluție de acid 4-bromo-5-metilpicolinic (368 mg, 1,70 mmol), HATU (712 mg, 1,87 mmol), DIEA (0,59 ml, 3,4 mmol), și clorhidrat de *N,O*-dimetilhidroxilamină (199 mg, 2,04 mmol) în DCE (10 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (40 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-50% acetat de etil/ hexani) pentru a da produsul dorit (345 mg, randament 78%). LCMS pentru  $C_9H_{11}BrN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 259,1/261,1$ ; găsit 259,1/261,1.

**Etapă 2. 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-onă**

15



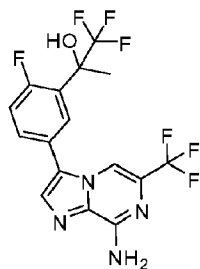
La o soluție la 0°C de 4-bromo-*N*-metoxi-*N*,5-dimetilpicolinamidă (345 mg, 1,33 mmol) în THF (6 ml) s-a adăugat 3 M bromură de metilmagneziu (0,6 ml, 1,8 mmol) în picătură și soluția rezultată a fost lăsată să se încălzească gradual la temperatura ambiantă în timp ce a fost agitată peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C înainte de stingerea cu clorură de amoniu saturată (apoasă). Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (20 mL) și apă (3 mL). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (2 x 3 mL) și fazele apoase combinate au fost extrase cu acetat de etil (5 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (5 mL), uscate pe  $Na_2SO_4$ , filtrate și concentrate *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (40 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-60% acetat de etil/ hexani) pentru a da produsul dorit (155 mg, randament 54%). LCMS pentru  $C_8H_8BrNO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 214,1/216,1$ ; găsit 214,0/ 216,0.

**Etapă 3. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

A fost utilizată o procedură analoagă cu cea descrisă în Exemplul 53 etapele 2-4, substituind 1-(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)etan-1-onă cu cetona pentru a obține compusul din titlu. LCMS pentru  $C_{16}H_{13}F_6N_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 406,3$ ; găsit 406,1.

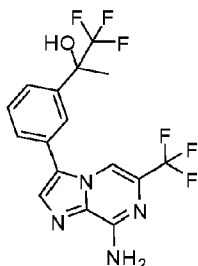
**Exemplul 55. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

35

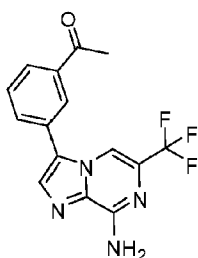


A fost utilizată o procedură analoagă cu aceea descrisă în Exemplul 53 etapele 2-4, substituind 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-onă cu cetona pentru a obține compusul din titlu. LCMS pentru  $C_{16}H_{11}F_7N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 409,3$ ; găsit 409,1.

**Exemplul 56.** 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



**Etapa 1.** 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)etan-1-onă

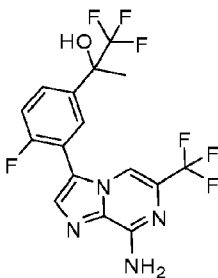


Un amestec de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 50 mg, 0,18 mmol), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-onă (88 mg, 0,36 mmol), carbonat de potasiu (74 mg, 0,53 mmol), și  $Pd(Ph_3P)_4$  (25 mg, 0,021 mmol) în 1,4-dioxan (2 ml) și apă (0,20 ml) a fost degazat și purjat cu  $N_2$  (g) de câteva ori înainte de încălzirea într-o fiolă etanșată la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura ambiantă amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (15 mL) și filtrat printr-un strat de Celite®. Anorganicele au fost bine spălate cu acetat de etil și produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (12 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-15% metanol/diclorometan) pentru a da produsul dorit (66 mg, care a fost tratat ca 57 mg). LCMS pentru  $C_{15}H_{11}F_3N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 321,3$ ; găsit 321,1.

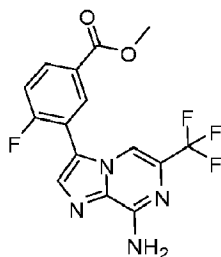
**Etapa 2.** 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

A fost utilizată o procedură analoagă cu cea din Exemplul 53 etapa 2, substituind 1-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)etan-1-onă cu cetonă. Amestecul de reacție brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (12 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-15% metanol/diclorometan) urmată de o a doua purificare pe HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 30-48% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 12 min, 60 mL/min) pentru a da produsul dorit. LCMS pentru  $C_{16}H_{12}F_6N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 391,3$ ; găsit 391,1.

**Exemplul 57.** 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

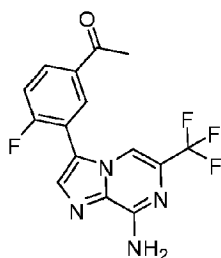


**Etapa 1.** 3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoat de metil



A fost utilizată o procedură analoagă cu cea din Exemplul 56 etapa 1, substituind acidul (2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)boronic cu acid boronic pentru a obține produsul dorit (41 mg, randament 65%). LCMS pentru  $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 355,3; găsit 355,1.

**Etapa 2. 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil) etan-1-onă**

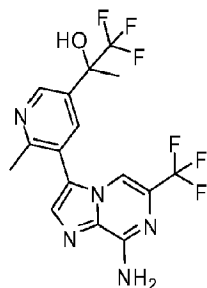


La o soluție la 0°C de 3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorobenzoat de etil (41 mg, 0,11 mmol) și clorhidrat de *O,N*-dimetilhidroxilamină (11,1 mg, 0,114 mmol) în THF (0,8 ml) s-a adăugat 3,0 M bromură de metilmagneziu în dietil eter (0,2 ml, 0,6 mmol) și soluția a fost lăsată să se încălzească gradual la temperatura ambiantă în timp ce s-a agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C înainte de stingerea cu clorură de amoniu saturată (apoasă). Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (20 mL) și apă (3 mL). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (2 x 3 mL) și fazele apoase combinate au fost extrase cu acetat de etil (5 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (5 mL), uscate pe  $Na_2SO_4$ , filtrate și concentrate *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (12 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-15% metanol/ diclorometan) pentru a da produsul dorit (24 mg, randament 75%). LCMS pentru  $C_{15}H_{10}F_4N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 339,3; găsit 339,0.

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

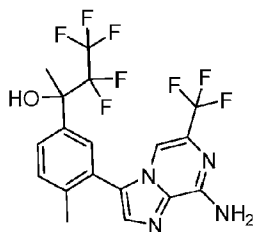
A fost utilizată o procedură analoagă cu cea din Exemplul 56, etapa 2, substituind 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)etan -1-onă cu cetonă pentru a obține compusul din titlu. LCMS pentru  $C_{16}H_{11}F_7N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 409,3; găsit 409,1.

**Exemplul 58. 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



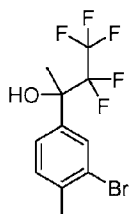
A fost utilizată o procedură analoagă cu cea din Exemplul 54, etapele 1-3, substituind acidul 5-bromo-6-metilnicotinic cu acidul carboxilic inițial pentru a obține compusul din titlu. LCMS pentru  $C_{16}H_{13}F_6N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 406,3; găsit 406,1.

**Exemple 59-60. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (Enantiomeri 1-2)**



**Etapă 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol**

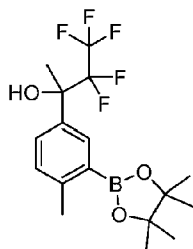
5



La un amestec de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etan-1-onă (0,10 g, 0,47 mmol) și (pentafluoroetil)trimetilsilan (0,098 mL) (TCI, T3011) în THF (0,47 mL) la 0°C s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (4 μL, 4 μmol, 1,0 M în THF). Baia la 0°C a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit din nou la 0°C, și s-a adăugat o porțiune suplimentară de fluorură de tetrabutilamoniu (0,47 mL, 0,47 mmol, 1,0 M în THF). Baia la 0°C a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu Et<sub>2</sub>O (3x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (2-20% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (78 mg, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,78 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -77,84 (s, 3F), -121,37 (d, *J* = 280 Hz, 1F), -123,02 (d, *J* = 280 Hz, 1F).

**Etapă 2. 3,3,4,4,4-Pentafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol**

20



Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu Exemplele 26-27, Etapa 2, substituind 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol cu 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BF<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 381,2; găsit 381,1.

**Etapă 3. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (amestec racemic)**

Un amestec de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 15 mg, 0,053 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (8,7 mg, 10,7 μmol), 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2-ol (30 mg, 0,080 mmol) în THF (0,90 mL), și 1,0 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (apos) (100 μL, 0,11 mmol) a fost degazat cu N<sub>2</sub> timp de 5 min și apoi încălzit la 80°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®, clătit cu MeOH. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 10, 33-53% MeCN/0,1% NH<sub>4</sub>OH (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul racemic (14 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -67,17 (s, 3F), -77,12 (s, 3F), -120,31 (d, *J* = 270 Hz, 1F), -122,20 (d, *J* = 270 Hz, 1F). LCMS pentru C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 455,1; găsit 455,1.

**Etapă 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol (Enantiomeri 1-2)**

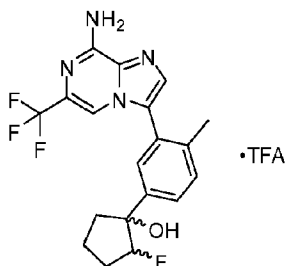
40

Purificarea unei porțiuni a compusului racemic din Etapa 3 prin HPLC chirală pe o coloană AM-1 (10% hexan/EtOH, 18 mL/min) a dat Exemplul 59 ca reziduu clar (Enantiomer 1; primul enantiomer care eluează,  $t_R = 9,96$  min, 3,4 mg) și Exemplul 60 ca reziduu clar (Enantiomer 2; al doilea enantiomer care eluează,  $t_R = 15,7$  min, 3,5 mg).

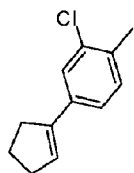
**Exemplul 59 (Enantiomer 1):** LCMS pentru  $C_{18}H_{15}F_8N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 455,1$ ; găsit 455,2.

**Exemplul 60 (Enantiomer 2):** LCMS pentru  $C_{18}H_{15}F_8N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z = 455,1$ ; găsit 455,2.

**Exemplul 61. Sare de trifluoroacetat de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo [1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (amestec de patru izomeri)**

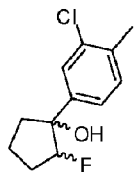


**Etapa 1. 2-Cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metilbenzen**



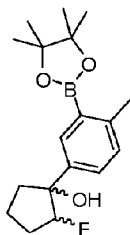
Un amestec degazat de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzen (0,600 g, 2,92 mmol, Aldrich 528889), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0,680 g, 3,50 mmol, Combi-Blocks, PN-2510),  $Na_2CO_3$  (2,0 M soluție, 4,4 mL, 8,8 mmol) și complex de diclorură de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) cu diclorometan (162 mg, 0,198 mmol) în MeCN (5 mL) a fost încălzit într-o fiolă etanșată până la 110°C într-o baie cu ulei timp de 3 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și partiționată între EtOAc și apă. Stratul organic a fost spălat cu apă, urmată de saramură, a fost uscat pe  $Na_2SO_4$ , filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-50% EtOAc în hexani (520 mg, 92%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,20 - 6,16 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 2H).

**Etapa 2. 1-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (amestec de patru izomeri)**



La o soluție de 2-cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-metilbenzen (0,050 g, 0,26 mmol) în MeCN (3 mL) s-a adăugat  $H_2O$  (0,8 mL) și Selectfluor® (0,110 g, 0,311 mmol). Amestecul a fost încălzit într-un cuptor cu microunde la 80°C timp de 5 minute. Acetonitrilul a fost îndepărtat *in vacuo* și amestecul a fost diluat cu apă și extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe  $Na_2SO_4$ , filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-30% EtOAc în hexani pentru a da produsul ca ulei incolor (0,040 g, 67%).

**Etapa 3. 2-Fluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclopentan-1-ol (amestec de patru izomeri)**

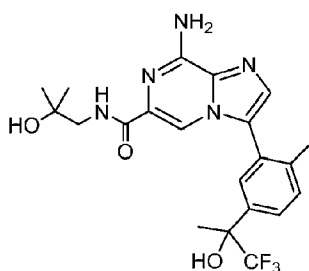


Un amestec degazat de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (0,040 g, 0,18 mmol), bis(pinacolato)diboron (89 mg, 0,350 mmol), acetat de potasiu (57 mg, 0,58 mmol), tris(dibenzilidenacetondipaladiu(0) (3,2 mg, 3,5  $\mu$ mol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil (6,7 mg, 0,014 mmol) în dioxan (1,16 mL) a fost încălzit într-o fiolă etanșată până la 120°C timp de 1,5 ore. S-au adăugat cantități identice din fiecare reactiv și s-a continuat încălzirea la 120°C timp de 2 ore suplimentare. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și filtrat printr-un cartuș de 0,5 micrometri, și clătit cu EtOAc suplimentar. Filtratul a fost spălat cu apă, urmată de saramură, uscat pe  $\text{MgSO}_4$ , filtrat și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară.

**Etapa 4. Sare de trifluoroacetat de 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol (amestec de patru izomeri)**

O fiolă la microunde a fost încărcată cu 2-fluoro-1-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopentan-1-ol (0,056 g, 0,18 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 0,049 g, 0,18 mmol, AFINITATE, ARI-0167) și THF (3 mL), urmată de adăugarea de soluție de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 M, 0,525 mL, 0,525 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,029 g, 0,035 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat prin stropire cu  $\text{N}_2$  și a fost încălzit într-o baie cu ulei menținut la 90°C timp de 3 ore. S-au adăugat suplimentar 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (Exemplul 4, Etapa 6; 0,024 g, 0,086 mmol), soluție de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 M, 0,2 mL, 0,2 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,011 g, 0,013 mmol) și reacția a fost continuată la 90°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost filtrată prin Celite® și filtratul a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe  $\text{MgSO}_4$ , filtrat și concentrat. Reziduul brut a fost diluat cu MeCN și  $\text{H}_2\text{O}$ , filtrat și purificat prin HPLC-MS preparativă (pH = 2) și liofilizat pentru a da produsul ca sare cu TFA (7 mg, 7%). LCMS calculat pentru  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 395,1, găsit: 395,1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,77 (m,  $J_{\text{H-F}}$  = 52,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01 - 1,75 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -66,8 (s), -73,7 (s), -172,6 - -173,1 (m).

**Exemple 62-63. 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Enantiomeri 1-2)**



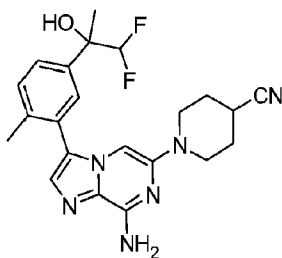
O soluție de metil 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat (Exemplul 8, 0,080 g, 0,203 mmol) în THF (3,38 mL) a fost tratată cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,181 g, 2,03 mmol) urmată de trimetilaluminum (0,507 mL, 1,01 mmol) (2 M în toluen) și agitată la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu trimetilaluminu suplimentar (0,70 mL, 1,40 mmol) (2 M în toluen) și agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu metanol, și filtrat pe un strat de Celite. După clătire cu MeOH (2x), filtratul a fost concentrat la un ulei chihlimbariu. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (0-5% MeOH/DCM) a dat compusul din titlu ca un solid uleios (26 mg, 28%) care a fost un amestec de enantiomeri. Amestecul racemic a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 12% etanol în hexani, la debit de 18 mL/min, încărcare ~ 8 mg în 800  $\mu$ L etanol). Primul maxim care a eluat a avut un timp de retenție de 11,9 min (Exemplul 62;

Enantiomer 1). Al doilea maxim care a eluat a avut un timp de retenție de 16,1 min (Exemplul 63, Enantiomer 2).

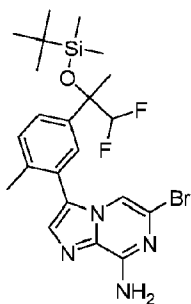
**Exemplul 62 (Enantiomer 1):**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS pentru  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 452,2$ ; Găsit: 452,1.

**Exemplul 63 (Enantiomer 2):**  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 3,0$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). LCMS pentru  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 452,2$ ; Găsit: 452,2.

**Exemplul 64, 1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-carbonitril**

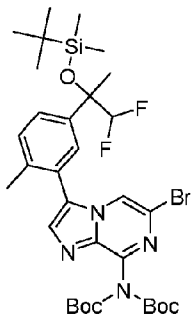


**Etapa 1. 6-Bromo-3-(5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină**



La o soluție de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (406 mg, 1,02 mmol) în DMF anhidră (3 mL) s-a adăugat secvențial 2,6-lutidină (0,59 mL, 5,1 mmol) și *terț-butildimetilsilil* trifluorometan-sulfonat (0,70 mL, 3,0 mmol) și soluția rezultată a fost agitată într-o fiolă etanșată la 60°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție brut a fost răcit la 0°C și stins prin adăugarea de clorură de amoniu saturată (apoasă). Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (30 mL) și spălat succesiv cu apă (2 x 4 mL), 5% LiCl (apos) (3 x 4 mL), 50% saramură/apă (2 x 4 mL), și saramură (2 x 4 mL). Stratul organic a fost uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrat, și concentrată *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (40 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-60% acetat de etil/ hexani) pentru a da compusul din titlu. LCMS pentru  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{OSi}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : calculat  $m/z = 511,1$ , 513,1; găsit 511,1, 513,1.

**Etapa 2. (6-Bromo-3-(5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamat de di-terț-butil**

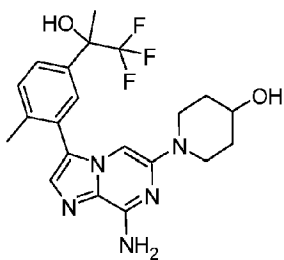


O soluție de 6-bromo-3-(5-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (523 mg, 1,02 mmol), dicarbonat de di-*terț*-butil (0,71 mL, 3,1 mmol), și DMAP (18 mg, 0,15 mmol) în DCM (4 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. S-a adăugat o a doua alicotă de dicarbonat de di-*terț*-butil (300  $\mu$ L, 1,3 mmol) și DMAP (9 mg, 0,07 mmol) și s-a continuat agitarea timp de 5 ore. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie CombiFlash (40 g coloană cu gel de siliciu, eluând cu 0-40% acetat de etil/ hexani) pentru a da compusul din titlu. LCMS pentru  $C_{27}H_{38}BrF_2N_4O_3Si$  (M-Boc+2H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 611,2, 613,2; găsit 611,3, 613,3.

**Etapa 3. 1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-carbonitril**

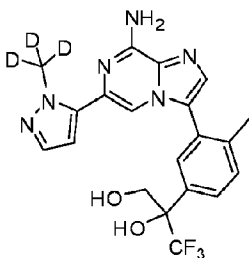
Un amestec de (6-bromo-3-(5-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)carbamat de di-*terț*-butil (19 mg, 0,031 mmol), piperidin-4-carbonitril (10. mg, 0,093 mmol), *terț*-butoxid de sodiu (11,9 mg, 0,124 mmol), și *t*BuXPhos Pd G3 (Aldrich, 76229, CAS [1142811-12-8]) (3,7 mg, 4,7  $\mu$ mol) în dioxan (0,57 mL) a fost degazat și purjat cu N<sub>2</sub> de câteva ori înainte de încălzirea la 100°C într-o fiolă etanșată peste noapte. După răcirea la temperatura ambiantă amestecul de reacție brut a fost diluat cu acetat de etil (15 mL), filtrat printr-un strat de celite și filtratul a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în DCM (2 mL), tratat cu TFA (1 mL), și agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și produsul brut a fost redizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH 2, 10-28% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 12 min, 60 mL/min) pentru a da compusul din titlu. LCMS pentru  $C_{22}H_{25}F_2N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 427,2; găsit 427,3.

**Exemplul 65. 1-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-ol**

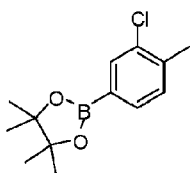


A fost utilizată o procedură analoagă cu cea descrisă mai sus în Exemplul 64, cu excepția faptului că materia primă a fost 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol în Etapa 1 și amina a fost piperdin-4-ol în Etapa 3. LCMS pentru  $C_{21}H_{25}F_3N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 436,2; găsit 436,3.

**Exemplul 66. 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (Izomer 1)**



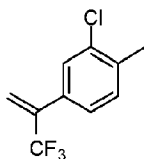
**Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan**



Un amestec degazat de 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzen (12,0 g, 58,4 mmol, Aldrich), KOAc (17,2 g, 175 mmol), bis(pinacolato)diboron (16,3 g, 64,2 mmol), și aduct de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,39 g, 2,92 mmol) în dioxan (120 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei,

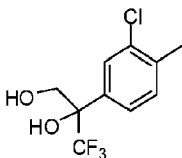
amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-5% EtOAc în hexani pentru a da produsul ca un solid alburiu (12,2 g, 82%). LCMS calculat pentru  $C_{13}H_{19}BClO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 253,1, găsit: 253,0.

**Etapa 2. 2-Cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzen**



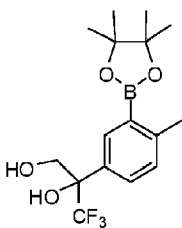
Un amestec degazat de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (12,2 g, 48,1 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-enă (11,8 g, 67,4 mmol, Aldrich),  $K_2CO_3$  (1,0 M în apă, 144 mL, 144 mmol), și diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (1,69 g, 2,41 mmol) în THF (300 mL) a fost încălzit sub  $N_2$  până la 65°C timp de 5 ore într-un balon de 1L cu fund rotund echipat cu un condensator de reflux. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul organic a fost spălat cu apă, urmată de saramură, uscat pe  $Na_2SO_4$ , filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu 100% hexani pentru a da produsul ca ulei galben deschis (9,75 g, 92%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,98 (q,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 5,79 (q,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H);  $^{19}F$  RMN (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -64,93 (s).

**Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3, 3-trifluoropropan-1,2-diol**



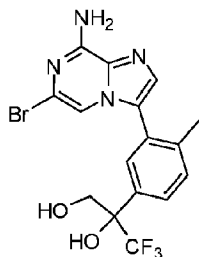
La o soluție de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzen (8,10 g, 36,7 mmol) în acetonă (75 mL) și apă (75 mL) s-a adăugat NMO (5,59 g, 47,7 mmol) și  $OsO_4$  (4% în apă, 14,0 mL, 2,20 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, apoi a fost filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a îndepărta acetona. Amestecul apos a fost extras cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe  $Na_2SO_4$ , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-50% EtOAc în hexani (7,02 g, 75%). LCMS calculat pentru  $C_{10}H_{11}ClF_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 255,0, găsit: 255,0.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 4,30 (dd,  $J$  = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 3,87 (dd,  $J$  = 10,6, 7,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,92 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H);  $^{19}F$  RMN (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -77,25 (s).

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



Un amestec degazat de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (1,00 g, 3,93 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,99 g, 11,8 mmol), KOAc (2,31 g, 23,6 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (0,180 g, 0,196 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,374 g, 0,785 mmol) în dioxan (40 mL) a fost încălzit la 120°C într-o fiolă etanșată timp de 1,5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, filtrat prin Celite®, și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-40% EtOAc în hexani (1,16 g, 85%).

**Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol**



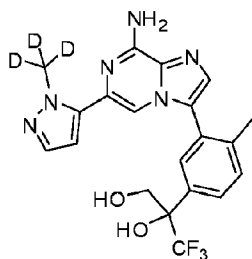
Un amestec degazat de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (480. mg, 1,42 mmol, din Exemplul 28, Etapa 1), 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-1,2-diol (490. mg, 1,42 mmol), și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (98 mg, 0,085 mmol) în etanol (10 mL) și Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 M în apă, 1,77 mL, 3,54 mmol) a fost încălzit la 130°C într-un reactor cu microunde timp de 35 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu EtOAc, uscat pe MgSO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-8% MeOH în DCM pentru a da produsul ca solid galben deschis (0,37 g, 61%). LCMS calculat pentru C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431,0, găsit: 431,0; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Enantiomerii au fost separați prin HPLC chirală (Fenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5 μM, încărcare: 22,5 mg în 300 μL EtOH, eluând cu 30% EtOH în hexani la 20 mL/min). Timp de retenție al maximului 1: 12,0 min, timp de retenție al maximului 2: 13,6 min. Maximul 1 a fost utilizat în Etapa 6.

**Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (Izomer 1)**

Un amestec degazat de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (50,0 mg, 0,116 mmol, Maximul 1 din etapa 5), 1-(metil-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (73 mg, 0,35 mmol, preparat în conformitate cu procedura găsită în Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 55(13), 467-469; 2012), și aduct de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,023 mmol) în THF (1,0 mL) și K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 M, 0,29 mL, 0,29 mmol) a fost încălzit la 95°C timp de 2 ore. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-8% MeOH în DCM. Frațiunile conținând produsul au fost grupate și solventul a fost îndepărtat *in vid*. Reziduul a fost dizolvat într-un amestec de MeCN/H<sub>2</sub>O, congelat și liofilizat pentru a da produsul ca un solid alburiu (39 mg, 69%). LCMS calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 436,2, găsit: 436,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (471 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -75,72 (s).

**Exemplul 67. 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol sare trifluoroacetat (Izomer 2)**

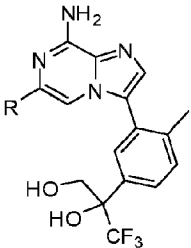
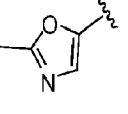


Compusul din titlu a fost preparat în conformitate cu procedura din exemplul 66, Etapa 6 utilizând Maximul 2 din Exemplul 66, Etapa 5. Produsul a fost purificat prin LC-MS (pH = 2). LCMS calculat pentru C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 436,2, găsit: 436,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,71 (s), -75,72 (s).

**Exemplul 68.**

Compusul din Tabelul 4 a fost preparat în conformitate cu procedura din exemplul 66, utilizând Maximul 1 din etapa 5 și 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazolul (Ark Pharm) din Etapa 6.

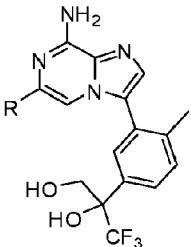
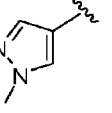
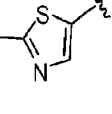
**Tabelul 4.**

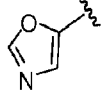
|  |                                                                                                                                                    |                                                                                   |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                                                                               | R                                                                                 | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 68                                                                                | 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (enantiomer singur preparat) |  | 434,1                   | <sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, <i>J</i> = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); <sup>19</sup> F RMN (470 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ - 75,81 (s) |

**Exemplele 69-71.**

Exemplele 69-71 din Tabelul 5 au fost preparate în conformitate cu procedura din exemplul 66, utilizând un amestec racemic din etapa 5 și esterii sau acizii boronici substituiți adecvat în Etapa 6. Produsele au fost purificate prin LC-MS preparativă (pH = 2).

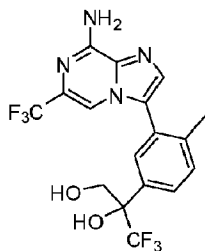
**Tabelul 5.**

|  |                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                                                                                                                                                             | R                                                                                   | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 69                                                                                  | Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (amestec racemic) |  | 433,1                   | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); <sup>19</sup> F RMN (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74,41 (s), - 75,67 (s) |
| 70                                                                                  | Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (amestec racemic)               |  | 450,1                   | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); <sup>19</sup> F RMN (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74,81 (s), - 75,68 (s)                                                                  |
| 71                                                                                  | Sare de trifluoroacetat de 2-                                                                                                                                                    |                                                                                     | 420,1                   | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (3-(8-Amino-6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (amestec racemic) |  | 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); $^{19}\text{F}$ RMN (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 74,63 (s), -75,77 (s) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Exemplele 72-73. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (Izomeri 1-2)**

5



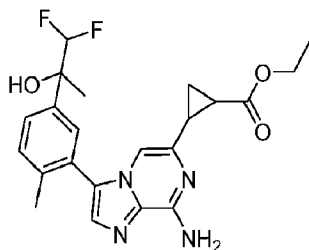
Un amestec degazat de 3,3,3-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-1,2-diol (1,00 g, 2,89 mmol, din Exemplul 66, Etapa 4), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (0,812 g, 2,89 mmol, din Exemplul 4, Etapa 6), și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,472 g, 0,578 mmol) în THF (30 mL) și  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 M, 8,67 mL, 8,67 mmol) a fost încălzit la 90°C într-o fiolă etanșată timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul apos a fost extras cu două porții suplimentare de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-8% MeOH/DCM.

Enantiomerii au fost separați prin HPLC chirală (Fenomenex Lux Amylose-1, 21,2 x 250 mm, 5  $\mu\text{M}$ , încărcare: 54 mg în 1,8 mL, eluând cu 15% EtOH în hexani la 20 mL/min în 30 min). Timp de retenție al maximului 1: 16,0 min, timp de retenție al maximului 2: 21,9 min.

**Maximul 1 (Exemplul 72):** (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol; Izomer 1): (0,20 g, 34%). LCMS calculat pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 421,1$ , găsit: 421,1.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,17 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J = 11,6, 5,8$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J = 11,6, 5,8$  Hz, 1H), 2,24 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  RMN (565 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -66,89 (s), -75,89 (s).

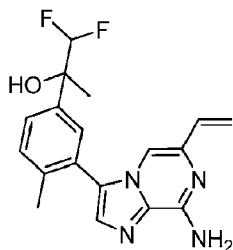
**Maximul 2 (Exemplul 73):** (2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol; Izomer 2): LCMS calculat pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 421,1$ , găsit: 421,1.

**Exemplele 74-75. Sare de trifluoroacetat de 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilat de etil (Izomeri 1 și 2)**



**Etapa 1. 2-(3-(8-Amino-6-vinylimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol**

30



O fiolă la microunde a fost încărcată cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer 1) (0,20 g, 0,50 mmol) (din Exemplul 29, Etapa 3),  
 5 viniltrifluoroborat de potasiu, (0,19 g, 1,4 mmol), și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (82 mg, 0,10 mmol). S-au adăugat THF (8,1 mL) și 1,0 M  $K_2CO_3$  (1,4 mL, 1,4 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu  $N_2$  timp de 5 min și apoi încălzit la 80°C timp de 4 ore. Încălzirea a fost întreruptă, și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (20 mL) și spălat cu 50% NaCl sat. (20 mL) și saramură (20  
 10 mL). Stratul organic a fost uscat pe  $Na_2SO_4$ , filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (12-100% EtOAc în DCM) a dat compusul din titlu ca solid maro-roșcat (0,16 g, 92%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,55 (dd,  $J = 8,0, 2,1$  Hz, 1H), 7,50 (s evident, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (dd,  $J = 17, 11$  Hz, 1H), 6,14 (dd,  $J = 17, 1,8$  Hz, 1H), 5,73 (t,  $J = 57$  Hz, 1H), 5,56 (br s, 2H), 5,31 (dd,  $J = 11, 1,8$  Hz, 1H), 2,55 (br s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,69 (t,  $J = 1,5$  Hz, 3H).  $^{19}F$  RMN (376  
 15 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -129,3 (dd,  $J = 280, 56$  Hz), -130,3 (dd,  $J = 280, 57$  Hz). LCMS pentru  $C_{18}H_{19}F_2N_4O$  (M+H) $^+$ : calculat m/z = 345,1; găsit 345,1.

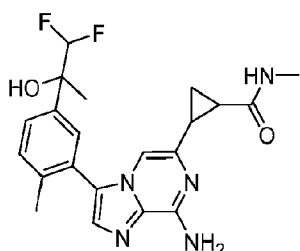
**Etapa 2. Sare de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilat de etil (Izomeri 1 și 2)**

Două reacții au fost preparate în paralele după cum urmează: la o soluție de 2-(3-(8-amino-6-vinilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (75 mg, 0,22 mmol) în toluen (1,4  
 20 mL) într-o fiolă de 20 mL la microunde s-a adăugat încet o soluție de etil diazoacetat (230  $\mu$ L, 2,2 mmol) în toluen (7,0 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 2,5 zile. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat 2-propanol (1,7 mL, 22 mmol). După încălzirea la temperatura camerei, cele două amestecuri de reacție au fost combinate și concentrate *in vid* și presiunea a fost ținută >40 mbar.  
 25 Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 28-38% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat Exemplul 74 ca reziduu galben (Izomer 1; prima eluare,  $t_R = 3,7$  min, 39 mg, 33%) și Exemplul 75 ca un amestec de solid alburiu și ulei galben (Izomer 2; a doua eluare,  $t_R = 4,5$  min, 76 mg, 64%).

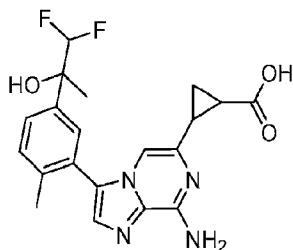
**Exemplul 74 (Izomer 1):** LCMS pentru  $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$  (M+H) $^+$ : calculat m/z = 431,2; găsit  
 30 431,1.

**Exemplul 75 (Izomer 2):** LCMS pentru  $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$  (M+H) $^+$ : calculat m/z = 431,2; găsit  
 431,1.

**Exemplul 76. 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropan-1-carboxamidă**



**Etapa 1. Acid 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilic**



La o soluție de sare de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilat de etil (8,1 mg, 0,015 mmol; Izomer 2 din Exemplele 74-75, Etapa 2) în 2:1 THF/MeOH (220  $\mu$ L) s-a adăugat 2,0 M NaOH (74  $\mu$ L, 0,15 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. După răcire la 0°C, s-a adăugat încet 0,5 M HCl (330  $\mu$ L, 0,16 mmol). Amestecul a fost extras cu  $\text{CHCl}_3$  (3 x 0,5 mL). Straturile organice au fost filtrate printr-un dop de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , combinate, și concentrate pentru a da compusul din titlu ca reziduu galben (6,6 mg). LCMS pentru  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z$  = 403,2; găsit 403,1.

**Etapa 2. 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropan-1-carboxamidă**

La un amestec de metilamină (20  $\mu$ L, 0,05 mmol, 2,0 M în THF), acid 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilic (6 mg, 0,02 mmol), și hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (8 mg, 0,02 mmol) în DMF (400  $\mu$ L) s-a adăugat în picătură *N,N*-diizopropiletilamină (5  $\mu$ L, 0,03 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și purificat prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 10, 27-41% MeCN/0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (aq) over 5 min, 60 mL/min) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (2,3 mg, 37%). LCMS pentru  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: calculat  $m/z$  = 416,2; găsit 416,3.

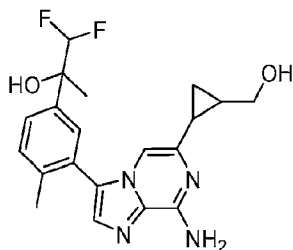
**Exemplele 77-78.**

Exemplele 77-78 au fost sintetizate în conformitate cu proceduri analoage cu procedurile din Exemplul 76, Etapa 2, substituind 1-metilpiperazina (Exemplul 77) sau 2-amino-2-metil-1-propanolul (Exemplul 78) cu metilamină. Datele sunt listate în Tabelul 6.

**Tabelul 6.**

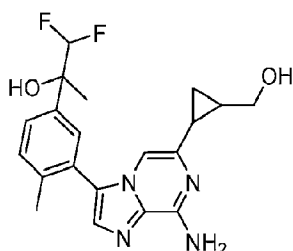
| Nr. ex. | Nume                                                                                                                                                                 | -NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup> | LCMS [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 77      | Sare de trifluoroacetat de (2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanonă |                                 | 485,2                   |
| 78      | 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropan-1-carboxamidă              |                                 | 474,2                   |

**Exemplul 79. 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 2)**



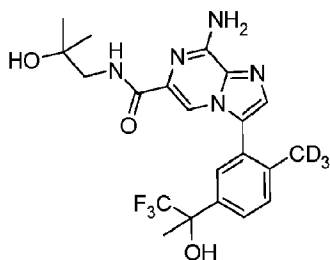
La o soluție de sare de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilat de etil (2,6 mg, 4,8 μmol; Izomer 2 din Exemplele 74-75, Etapa 2) în THF (0,25 mL) la 0°C s-a adăugat hidrură de aluminiiu litiu (9,6 μL, 9,6 μmol, 1,0 M în THF). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, și reacția a fost stinsă cu 1,0 M NaOH (50 μL) urmată de adăugarea de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. După agitare timp de 5 min și încălzire la temperatura camerei, suspensia rezultată a fost diluată cu MeOH și filtrată printr-un dop de Celite. Purificarea prin (pH = 2, 18-38% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat un solid alb (2,1 mg). Acest material a fost dizolvat în EtOAc și neutralizat prin adăugarea de 1 M NaOH. După agitare timp de 25 min, stratul organic a fost îndepărtat, și stratul apos a fost extras cu EtOAc (2x). Straturile organice au fost filtrate printr-un dop de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, combinate, și concentrate pentru a da compusul din titlu ca reziduu clar (1,2 mg, 65%). LCMS pentru C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 389,2; găsit 389,2.

**Exemplul 80. 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (Izomer 1)**

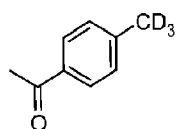


Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 79, substituind sarea de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il) ciclopropan-1-carboxilat de etil (Izomer 1 din Exemplele 74-75, Etapa 2) cu sare de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilat de etil (Izomer 2 din Exemplele 74-75, Etapa 2). LCMS pentru C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 389,2; găsit 389,3.

**Exemplul 81. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**



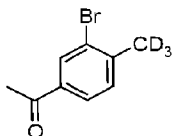
**Etapa 1. 1-(4-(Metil-d<sub>3</sub>)fenil)etan-1-onă**



O soluție de acid (4-acetilfenil)boronic (1,00 g, 6,10 mmol) [Aldrich, 470821], bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dichloropaladiu(II) (0,108 g, 0,152 mmol), și fluorură de cesiu (3,24 g,

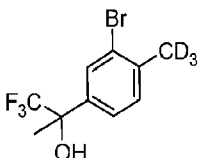
21,4 mmol) în DMF (10,2 mL) și apă (2,03 mL) a fost degazată cu azot timp de 10 min, tratată cu iodometan- $d_3$  (1,44 mL, 23,2 mmol), și agitată la 45°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și diluat cu apă și acetat de etil. Stratul apos a fost separat și extras cu acetat de etil (2x). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate (60-70 Torr, 25 °C baie) pentru a da produsul dorit (546 mg, 65,3%) ca ulei galben care a fost utilizat fără purificare suplimentară.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). LCMS pentru  $C_9H_8D_3O$  ( $M+H$ ) $^+$ :  $m/z$  = 138,1; Găsit: 138,1.

**Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-(metil- $d_3$ )fenil)etan-1-onă**



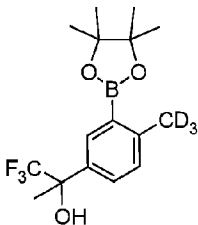
O suspensie de clorură de aluminiu (13,6 g, 102 mmol) în diclorometan (24 mL) a fost tratată cu 1-(4-(metil- $d_3$ )fenil)etan-1-onă (6,35 g, 46,3 mmol) în picătură prin seringă peste 5 min. Materialul rezidual din seringă a fost clătit cu diclorometan (7,0 mL) și adăugat la amestecul de reacție în picătură. După exoterma inițială, amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt timp de 3 min, agitat la 35°C timp de 5 min, și tratat cu brom (2,38 mL, 46,3 mmol) în picătură peste 5 min. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 25 min și apoi adăugat încet într-un amestec de diclorometan (50 mL), HCl 1N (100 mL), și gheață. Amestecul de reacție rezidual a fost clătit în amestec de diclorometan/HCl/gheață cu diclorometan suplimentar. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei (rt) și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 75 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură. Bicarbonatul de sodiu și spălătura cu saramură au conținut produsul și acestea au fost combinate, acidulate cu 1M HCl, și extrase cu diclorometan (2 x 50 mL). Straturile organice au fost toate combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei galben. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 15%) a dat produsul dorit (9,08 g, 90,8%) ca solid galben deschis.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J$  = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS pentru  $C_9H_7D_3BrO$  ( $M+H$ ) $^+$ :  $m/z$  = 216,0, 218,0; Găsit: 216,0, 218,0.

**Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-(metil- $d_3$ )fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, etapa 1, utilizând 1-(3-bromo-4-(metil- $d_3$ )fenil)etan-1-onă ca materie primă.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,41 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H).

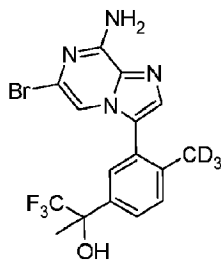
**Etapa 4. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil- $d_3$ )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol**



O suspensie de bis(pinacolato)diboron (12,8 g, 50,2 mmol) și acetat de potasiu (8,63 mL, 138 mmol) în dioxan (24 mL) a fost tratată cu 2-(3-bromo-4-(metil- $d_3$ )fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (13,3 g, 41,8 mmol). 2-(3-Bromo-4-(metil- $d_3$ )fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol rezidual a fost clătit cu dioxan (106 mL) și adăugat la amestecul de reacție care a fost degazat cu azot timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (1,16 g, 1,67 mmol), degazat cu azot timp de alte 10 min, și agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt, degazat cu azot timp de 5 min, tratat cu diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) suplimentară (1,16 g, 1,67 mmol), degazat cu azot timp de alte 5 min, și agitat la 100°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celite și clătit cu THF și acetat de etil. Filtratul a fost spălat cu 1:1 apă/saramură (300 mL). Stratul apos a fost

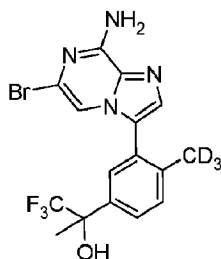
reextras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% - 20%) a dat produsul dorit (14,4 g, 84,7%) ca ulei galben pal.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS pentru  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{D}_3\text{BF}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 334,2$ ; Găsit: 334,3.

**Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil- $\text{d}_3$ ))fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (amestec racemic)**



10 O soluție de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil- $\text{d}_3$ )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (14,5 g, 35,6 mmol) în dioxan (178 mL) a fost tratată cu 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (12,1 g, 35,6 mmol), degazată cu azot timp de 5 min, tratată cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (5,81 g, 7,11 mmol), și degazată cu azot timp de alte  
15 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu 1,0 M carbonat de potasiu în apă (107 mL, 107 mmol), degazat cu azot timp de 5 min, și agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și filtrat pe Celite. Celitele a fost clătite cu acetat de etil și apă. Filtratul a fost diluat cu apă (150 mL) și extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei de culoare închisă. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 5%) și repurificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 100%) a dat produsul dorit (13,8 g, 92,8%). LCMS pentru  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 418,1$ , 420,1; Găsit: 418,0, 420,0.

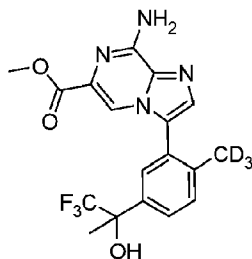
**Etapa 6. Al doilea enantiomer care a eluat de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil- $\text{d}_3$ ))fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



Amestecul racemic de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil- $\text{d}_3$ ))fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 20% etanol în hexani, la debit de 20 mL/min, încărcare ~ 200 mg în 4 mL etanol). Primul maxim care a eluat a avut un timp de retenție de 9,6 min. Al doilea maxim care a eluat a avut un timp de retenție de 14,6 min.

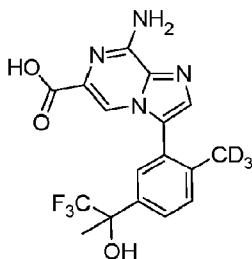
**Maximul 2:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS pentru  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 418,1$ , 420,1; Găsit: 418,0, 420,0.

**Etapa 7. 8-amino-3-(2-(metil- $\text{d}_3$ )-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil (enantiomer singur preparat)**



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din exemplul 8, etapa 5, utilizând 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (maximul 2 din etapa 6) ca materie primă. LCMS pentru C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 398,1; Găsit: 398,3.

**Etapa 8. Acid 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (enantiomer singur preparat)**

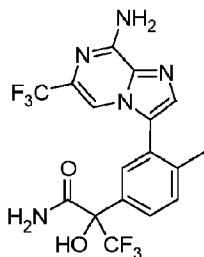


O soluție de 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil (4,49 g, 11,3 mmol) (enantiomer singur din etapa 7) în metanol (113 mL) a fost tratată cu 1,0 M hidroxid de sodiu (56,5 mL, 56,5 mmol) și agitată la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta metanolul, diluat cu apă (50 mL), și extras cu acetat de etil (50 mL, apoi 20 mL). Straturile combinate de acetat de etil au fost extrase cu 1,0 M hidroxid de sodiu suplimentar (3 x 20 mL). Straturile apoase bazice combinate au fost ajustate la pH ~ 5 cu acid citric (7,6 g). Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 150 mL). Stratul apos a fost diluat cu saramură și extras cu acetat de etil (150 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate pentru a da produsul dorit (4,06 g, 93,8%) ca solid arămiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,71 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 384,1; Găsit: 384,2.

**Etapa 9. 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**

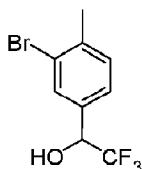
O soluție de acid 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (4,06 g, 10,6 mmol) (enantiomer singur din etapa 8) în DMF (106 mL) a fost tratată cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 16,2 mmol) [Ark Pharm, AK-37803] și HATU (6,16 g, 16,2 mmol), agitată timp de 15 min, tratată cu trietilamină (4,43 mL, 31,8 mmol), și agitată la rt timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (500 mL) și saramură (100 mL) și extras cu acetat de etil (3 x 150 mL). Organicele combinate au fost spălate cu clorură de amoniu saturată (150 mL), 11% carbonat de sodiu (150 mL), și saramură (100 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei chihlimbariu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 5%) a dat produsul dorit (4,28 g, 89,0%) ca spumă. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,23 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 455,2; Găsit: 455,2.

**Exemplul 82. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă**



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

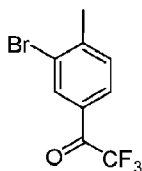
5



O soluție de 3-bromo-4-metilbenzaldehydă (6,51 g, 32,7 mmol) [Aldrich, 565334] în tetrahidrofuran (65,4 mL) a fost răcită la 0°C și tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (6,28 mL, 42,5 mmol). Amestecul galben a fost tratat cu 1,0 M fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (0,654 mL, 0,654 mmol) la 0°C și agitat timp de câteva minute la 0°C. Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit înapoi până la 0°C și tratat cu apă (6,48 mL, 360 mmol) și 1,0 M fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (6,54 mL, 6,54 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Amestecul de reacție galben a fost diluat cu saramură (150 mL) și extras cu acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost spălat cu clorură de amoniu saturată (100 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da a ulei arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metil terț-butil eter (MTBE) în hexani (0% până la 50%) a dat produsul dorit (8,42 g, 95,7%) ca ulei galben. LCMS pentru  $C_9H_7BrF_3(M-OH)^+$ :  $m/z = 251,0, 253,0$ ; Găsit: 250,9, 252,8.

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

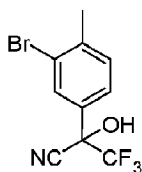
20



Un amestec de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (8,41 g, 31,3 mmol) în diclorometan (125 mL) la 0°C a fost tratat cu periodinan Dess-Martin (19,9 g, 46,9 mmol) și agitat la RT timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat (prin evaporare rotativă cu baia de apă setată la 30°C) la un solid uleios care a fost diluat cu dietil eter (200 mL) care precipitat mai multe solide. Acest amestec a fost filtrat pe Celite® și Celite® au fost clătite cu dietil eter suplimentar (200 mL). Filtratul a fost spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (3 x 200 mL) și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un solid uleios. Solidul uleios a fost partiționat între dietil eter (150 mL) și apă (100 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2 x 75 mL) și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (7,93 g, 95,0%) ca un ulei care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $C_9H_7BrF_3O (M+H)^+$ :  $m/z = 267,0, 269,0$ ; Găsit: 267,1, 268,9.

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

35

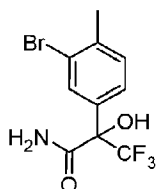


O soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă (7,92 g, 29,7 mmol) în diclorometan (29,7 mL) a fost tratată cu cianură de trimetilsilil (8,70 mL, 65,2 mmol), cianură de potasiu (0,290 g, 4,45 mmol), și 18-crown-6 (0,290 g, 1,10 mmol) și agitată timp de 1 oră. Reacția a fost răcită cu

40

o baie cu gheață din cauza unei exoterme după adăugarea de 18-crown-6. Amestecul de reacție a fost concentrat (prin evaporare rotativă cu baia de apă setată la 28°C) pentru a da un solid colorat în ruginiu. Solidul a fost dizolvat în THF (29,6 mL), răcit la 0 °C, tratat cu 1,8 M HCl (10,9 mL, 19,6 mmol), și agitat la temperatura camerei (rt) timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (75 mL) și extras cu dietil eter (3 x 75 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. Reconcetrare din hexani a dat produsul dorit (8,70 g, 99,8%) ca un solid oranj care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>O (M-CN)<sup>+</sup>: m/z = 267,0, 269,0; Găsit: 266,9, 269,0.

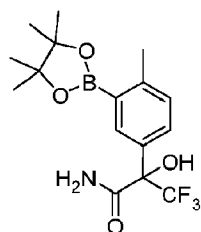
**Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (al doilea enantiomer care eluează)**



O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanitril (8,70 g, 29,6 mmol) în 1,4-dioxan (59,2 mL) la 0°C a fost tratată cu HCl concentrat (9,00 mL, 108 mmol) care a fost prerăcit într-o baie de gheață. În timp ce s-a agitat la 0°C, amestecul de reacție a fost barbotat cu HCl gazos timp de 45 min. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 61 ore. Amestecul de reacție a fost barbotat cu azot timp de 10 min pentru a îndepărta o parte din HCl, răcit la 0°C, și diluat cu saramură (200 mL), apă (50 mL), și acetat de etil (200 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost diluat cu apă (100 mL) pentru a dizolva solidele rămase. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da un ulei maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% până la 60%) a dat produsul racemic ca solid uleios galben. Amestecul racemic a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 95% etanol în hexani, la debit de 18 mL/min, încărcare aproximativ 100 mg în 2 mL etanol) pentru a da al doilea enantiomer dorit care eluează (4,50 g, 48,8%) ca ulei vâcos galben. Primul enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 4,0 min. Al doilea enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 5,3 min.

**Al doilea enantiomer care eluează:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 312,0, 314,0; Găsit: 312,0, 314,0.

**Etapa 5. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă**

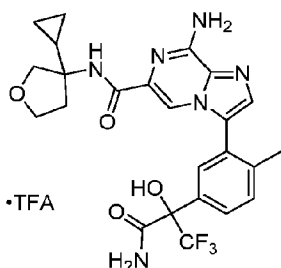


O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (3,57 g, 11,5 mmol) (Exemplul 1, Etapa 4, al doilea enantiomer care eluează) în 1,4-dioxan (57,2 mL) a fost tratată cu bis(pinacolato)diboron (3,49 g, 13,7 mmol) și acetat de potasiu (3,71 g, 37,8 mmol) și degazată cu azot timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,482 g, 0,687 mmol), degazat timp de 5 min, și agitat la 100°C timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL), filtrat pe Celite®, și clătit cu acetat de etil suplimentar (100 mL). Filtratul a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat la o spumă maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% până la 100%) a dat produsul dorit (3,35 g, 81,5%) ca spumă groasă galbenă. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,2; Găsit: 360,1.

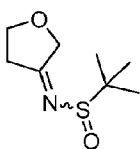
**Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă**

O soluție de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (7,50 g, 26,7 mmol) și 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă (10,5 g, 29,4 mmol, Exemplul 82, Etapa 5) în 1,4-dioxan (133 mL) a fost tratată cu 1,0 M carbonat de potasiu în apă (53,4 mL, 53,4 mmol), degazată cu azot 5 min, tratată cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (3,27 g, 4,00 mmol), degazată cu azot 5 min suplimentare, și agitată la 100°C timp de 19 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu acetat de etil (200 mL) și saramură (50 mL), filtrat pe Celite și Celitele au fost clătite cu acetat de etil suplimentar. Stratul apos din filtrat a fost separat și extras cu acetat de etil (200 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate la o spumă maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MeOH în diclorometan (0% până la 10%) a dat produsul dorit ca spumă roșie/maro care nu a fost complet pură. Acest material a fost repurificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MeOH în diclorometan (0% până la 15%) pentru a da produsul dorit ca o spumă portocalie/maro care nu a fost încă complet pură. Acest material a fost repurificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil (conținând 5% MeOH) în hexani (0% până la 100%) pentru a da produsul dorit ca spumă albă care încă a conținut o impuritate. Acest material a fost repurificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetonitril (conținând 5% MeOH) în diclorometan (0% până la 100%) pentru a da produsul dorit (4,67 g, 40,4%) ca spumă albă. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 434,1; Găsit: 434,1.

**Exemplul 83. Sare de trifluoroacetat de 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**

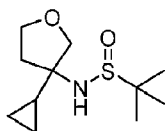


**Etapa 1. N-(Dihidrofuran-3(2H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă**



O soluție de dihidrofuran-3(2H)-onă (300 mg, 3,48 mmol), 2-metilpropan-2-sulfinamidă (422 mg, 3,48 mmol), și izopropoxid de titan(IV) (1,07 ml, 3,66 mmol) în THF (5 ml) a fost încălzită la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu EtOAc, și turnat în saramură. Suspensia a fost filtrată și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe MgSO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat. Rezidul a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 190,1, găsit: 190,1.

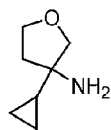
**Etapa 2. N-(3-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-2-metilpropan-2-sulfinamidă**



La o soluție de N-(dihidrofuran-3(2H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (40 mg, 0,21 mmol) în toluen (1 ml) la -78°C s-a adăugat trimetilaluminiiu (0,12 ml, 0,23 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 30 min. Într-un vas de reacție separat, o soluție de bromociclopropan (60 μl, 0,75 mmol) în Et<sub>2</sub>O (1,0 ml) la -78°C a fost tratată cu *sec*-butillitiu (0,54 ml, 0,75 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. Soluția conținând complexul sulfinamidă a fost transferată în picătură prin canulă la soluția proaspăt preparată de ciclopropillitiu (0,85 ml, 0,63 mmol) în Et<sub>2</sub>O (1 ml). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte.

Reacția a fost stinsă cu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturată și extrasă cu EtOAc. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe  $\text{MgSO}_4$ , filtrat și concentrat. Reziduul a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 232,1$ , găsit: 232,2.

**Etapa 3. Clorhidrat de 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-amină**



H-Cl

*N*-(3-Ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (49 mg, 0,21 mmol) a fost agitată în HCl (4M/dioxan) (2 ml)/MeOH (2 ml) timp de 30 min și concentrată. Solidul rezidual a fost triturat cu eter și utilizat fără purificare. S-a presupus un randament cantitativ și nu s-a colectat nici o dată analitică.

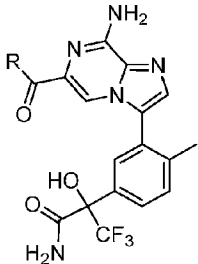
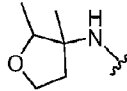
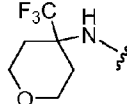
**Etapa 4. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-*N*-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxamidă, trifluoroacetat**

La o soluție de acid 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilic (10 mg, 24  $\mu\text{mol}$ ), 3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-amină clorhidrat (10 mg, 73  $\mu\text{mol}$ ), și HATU (11 mg, 29  $\mu\text{mol}$ ) în DMF (1,0 ml) s-a adăugat DIPEA (13  $\mu\text{l}$ , 73  $\mu\text{mol}$ ), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și purificat prin HPLC Prep (pH 2). LCMS calculat pentru  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 519,2$ , găsit: 519,2.

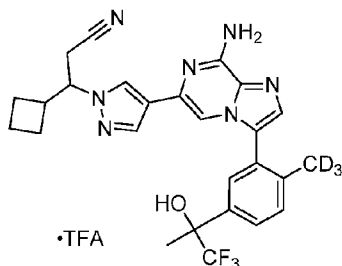
**Exemplele 84-85.**

Acești compuși au fost sintetizat în conformitate cu procedura prezentată în Exemplul 83, utilizând amina adecvată disponibilă comercial în Etapa 4.

**Tabelul 7.**

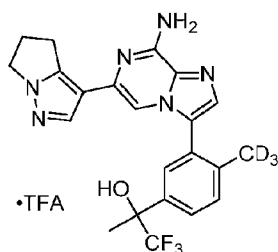
|  |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                       |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                                                                                                                                                                                                 | R                                                                                     | LCMS [M+H] <sup>+</sup> |
| 84                                                                                  | 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)- <i>N</i> -(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-6-carboxamidă, trifluoroacetat (amestec de diastereomeri) |  | 507,2                   |
| 85                                                                                  | 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-6-carboxamidă, trifluoroacetat        |  | 561,2                   |

**Exemplul 86. 3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropanitrit, trifluoroacetat**



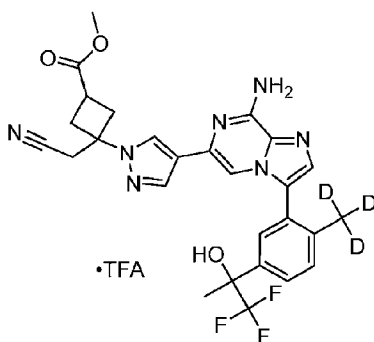
La o soluție de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol [Exemplul 81, Etapa 5] (10 mg, 24 μmol), 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propannitril (10,8 mg, 36 μmol, cum s-a descris în WO2009064835), și aduct de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg, 2,4 μmol) în dioxan (1 ml) și apă (0,5 mL) s-a adăugat carbonat de sodiu (7,6 mg, 72 μmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu N<sub>2</sub> și încălzit la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH, filtrat, și purificat prin HPLC Prep (pH 2). LCMS calculat pentru C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 513,2, găsit: 513,3.

**Exemplul 87.** 2-(3-(8-Amino-6-(5,6-dihidro-4*H*-pirolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)imidazo [1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, trifluoroacetat

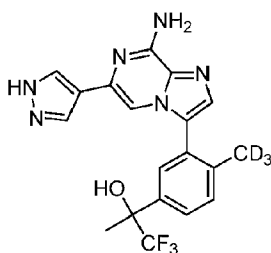


Acest compus a fost preparat după o procedură identică cu cea descrisă în Exemplul 86, utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirolo[1,2-*b*]pirazol (Aurum Pharmatech) în loc de 3-ciclobutil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propannitril. LCMS calculat pentru C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 446,2, găsit: 446,1.

**Exemplul 88.** 3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutane-1-carboxilat, trifluoroacetat de metil



**Etapa 1.** 2-(3-(8-Amino-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Un amestec de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-*d*<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (150 mg, 0,36 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (158 mg, 0,54 mmol), aduct de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14,6 mg, 0,018 mmol), și carbonat de sodiu (114 mg, 1,08 mmol) în dioxan (2 ml) și apă (0,5 ml) a fost stropit cu N<sub>2</sub> și încălzit la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani urmată de 0-25% MeOH/DCM) pentru a da compusul din titlu (s-a presupus randament cantitativ). LCMS calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 406,2, găsit: 406,2.

**Etapa 2. 3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-*d*<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutane-1-carboxilat, trifluoroacetat de metil**

La o soluție de 2-(3-(8-amino-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-*d*<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (20 mg, 49 μmol) în acetonitril (1 ml) s-a adăugat 3-(cianometilen)ciclobutan-1-carboxilat de metil (37 mg, 0,25 mmol) și DBU (37 μl, 0,25 mmol, cum s-a descris în WO2009114512), și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeCN, filtrat, și purificat prin HPLC Prep (pH 2). LCMS calculat pentru C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 557,2, găsit: 557,2.

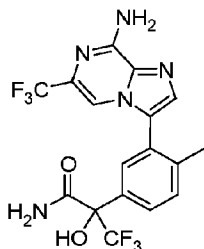
**Exemplele P1-P6.**

În Exemplele P1-P6 de mai jos, analiza difracției cu raze X pe pulbere a fost efectuată pe un instrument difractometru cu raze X pe pulbere (XRPD) Bruker D8 Avans ECO cu următorii parametri: sursa de radiație este Cu la 1,5418 Å și detector LYNXEYETM și puterea razelor X de 40 KV, 25 mA. Pulberea mostră a fost dispersată pe un suport de mostră cu fundal zero. Condițiile generale de măsurare au fost: unghi de început - 3°; unghi de stop - 30°; eșantionare - 0,015 grade; și viteză de scanare - 2 grade/min.

Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) a fost efectuată pe un instrument TA de calorimetrie cu scanare diferențială, Discovery DSC2500 cu autoeșantionator. Condițiile experimentale generale au fost: 20-300°C la 10°C/min, flux de azot gazos la 50 mL/min, utilizând o tavă de aluminiu pentru mostră.

Analiza termogravimetrică (TGA) a fost efectuată pe un instrument TA analizor termogravimetric, TGA5500 cu o autoeșantionare în următoarele condiții: pantă la 10°C/min, de la 25°C până la 600°C; azot gazos la flux de purjare la echilibru de 25 mL/min; și tavă de platină pentru mostră.

**Exemplul P1. Prepararea și caracterizarea de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Formă cristalină I (Bază liberă)**



O fiolă a fost încărcată cu 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (0,050 g, 0,115 mmol) și agitată la 80°C în timp ce o soluție preamestecată 1:2 de acetat de izopropil (0,676 mL)/heptan (1,34 mL) a fost adăugată în picătură. După ce s-au adăugat 2 mL, solidul nu a fost complet dizolvat și unele părți au rămas pe fundul fiolei. După ce aproape toate solidele s-au dizolvat, noi solide s-au format pe pereții fiolei. S-au format mai multe solide după agitare la 80°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura ambiantă, solidele au fost filtrate și spălate cu heptan. Solidele au fost colectate și uscate sub presiune redusă timp de 30 min pentru a da 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (Forma I) (33,2 mg, 66,4%) ca solid alb.

Forma I a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei I este prezentat în Figura 1 și datele despre maxim sunt date în Tabelul 8 mai jos.

**Tabelul 8. Date despre maximul XRPD pentru Forma I.**

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 8,2        | 0,9                      |
| 8,6        | 21,5                     |
| 9,5        | 34,3                     |

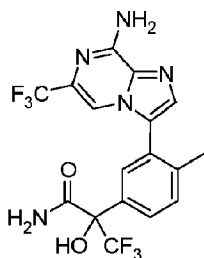
| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 10,3       | 92,1                     |
| 10,8       | 1,0                      |
| 12,8       | 1,1                      |
| 13,0       | 5,0                      |
| 13,6       | 7,8                      |
| 14,2       | 4,1                      |
| 14,9       | 100                      |
| 16,5       | 2,3                      |
| 17,3       | 43,8                     |
| 17,8       | 22,6                     |
| 18,1       | 1,3                      |
| 19,0       | 29,9                     |
| 19,2       | 49,7                     |
| 19,5       | 8,1                      |
| 19,9       | 1,6                      |
| 20,1       | 25,4                     |
| 20,4       | 15,1                     |
| 20,6       | 39,6                     |
| 21,2       | 16,8                     |
| 21,5       | 6,6                      |
| 21,8       | 0,6                      |
| 22,2       | 26,6                     |
| 22,5       | 4,0                      |
| 23,0       | 0,8                      |
| 23,6       | 3,2                      |
| 24,0       | 42,4                     |
| 24,3       | 8,2                      |
| 24,6       | 4,2                      |
| 25,6       | 7,4                      |
| 25,8       | 7,6                      |
| 26,3       | 4,3                      |
| 26,8       | 12,9                     |
| 27,4       | 9,9                      |
| 27,9       | 4,4                      |
| 28,2       | 1,7                      |
| 28,7       | 37,4                     |
| 29,6       | 1,3                      |

Analiza DSC a Formei I a dezvăluit un maxim cu o temperatură de debut de 191,9°C și un maximum la 193,2°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 2.

Analiza TGA a Formei I a dezvăluit o pierdere semnificativă în greutate peste 200°C din cauza descompunerii mostrei. Termograma TGA este prevăzută în Figura 3.

Forma I a fost confirmată ca o formă cristalină anhidru, nesolvată.

**Exemplul P2. Prepararea și caracterizarea de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Formă cristalină II (Bază liberă)**



Aproximativ 100 mg de bază liberă de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă a fost dizolvată în 1 mL de acetat de izopropil într-o fiolă de sticlă clară de 4 mL. La soluție, s-au adăugat 2 mL de heptan cu agitare la temperatura ambiantă. Amestecul a fost încălzit la 80°C cu agitare timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă și agitat timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare și uscat în aer pentru a da 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (Forma II).

Forma II a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei II este prezentat în Figura 4 și datele despre maxim sunt date în Tabelul 9 mai jos.

**Tabelul 9. Date despre maximul XRPD pentru Forma II.**

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 9,1        | 29,8                     |
| 10,0       | 2,2                      |
| 11,1       | 38,6                     |
| 12,6       | 77,6                     |
| 13,5       | 24,8                     |
| 14,1       | 5,6                      |
| 15,4       | 3,6                      |
| 16,1       | 24,0                     |
| 16,9       | 41,4                     |
| 18,0       | 75,7                     |
| 18,4       | 35,0                     |
| 19,0       | 77,5                     |
| 19,7       | 25,5                     |
| 19,9       | 19,5                     |
| 20,1       | 40,9                     |
| 20,5       | 58,2                     |
| 21,0       | 1,1                      |
| 21,4       | 2,1                      |
| 21,6       | 1,3                      |
| 21,9       | 100                      |
| 23,7       | 29,4                     |
| 23,8       | 39,7                     |
| 25,1       | 22,5                     |
| 25,3       | 33,1                     |
| 25,8       | 33,9                     |

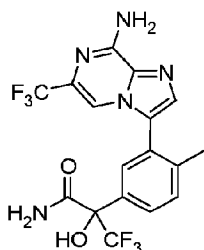
| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 26,3       | 13,6                     |
| 26,4       | 3,3                      |
| 27,3       | 35,5                     |
| 28,3       | 13,2                     |
| 29,6       | 15,4                     |

Analiza DSC a Formei II a dezvăluit un maxim cu o temperatură de debut de 177,2°C și un maximum la 179,7°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 5.

Analiza TGA a Formei II a dezvăluit o pierdere semnificativă în greutate peste 200°C din cauza descompunerii mostrei. Termograma TGA este prevăzută în Figura 6.

Forma II a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

**Exemplul P3. Prepararea și caracterizarea de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, Formă cristalină III (Bază liberă)**



Aproximativ 72 mg de bază liberă de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă a fost dizolvată în 1 mL de MeOH într-o fiolă din sticlă clară de 4 mL. Soluția a fost evaporată la sec la temperatura ambiantă. Solidul rezultat, care este un solvat MeOH, a fost uscată la 60°C sub vid peste noapte pentru a da 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (Forma III).

Forma III a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei III este prezentat în Figura 7 și datele despre maxim sunt date în Tabelul 10 mai jos.

**Tabelul 10. Date despre maximul XRPD pentru Forma III.**

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 8,1        | 10,0                     |
| 10,6       | 44,4                     |
| 12,4       | 5,0                      |
| 12,8       | 6,7                      |
| 13,5       | 100                      |
| 14,2       | 60,9                     |
| 15,8       | 3,3                      |
| 16,4       | 25,7                     |
| 17,1       | 28,3                     |
| 17,9       | 29,1                     |
| 19,8       | 7,8                      |
| 20,3       | 60,6                     |
| 20,8       | 15,8                     |
| 21,6       | 2,7                      |
| 22,3       | 6,5                      |
| 22,8       | 10,9                     |

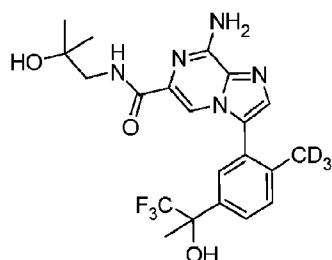
| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 23,5       | 10,8                     |
| 24,1       | 24,6                     |
| 24,6       | 15,0                     |
| 24,8       | 18,0                     |
| 25,2       | 10,0                     |
| 25,8       | 10,8                     |
| 26,6       | 13,0                     |
| 27,5       | 24,0                     |
| 28,8       | 6,8                      |
| 29,2       | 4,8                      |
| 29,8       | 2,1                      |

Analiza DSC a Formei III a dezvăluit un maxim cu o temperatură dedebut de 134,3°C și un maximum la 143,0°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 8.

Analiza TGA a Formei II a dezvăluit o pierdere semnificativă în greutate peste 200°C din cauza descompunerii mostrei. Termograma TGA este prevăzută în Figura 9.

Forma III a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

**Exemplul P4. Prepararea și caracterizarea de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Formă cristalină I (Bază liberă)**



Un balon cu fund rotund a fost încărcat cu 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (4,60 g, 10,1 mmol) și acetat de izopropil (25,5 mL) care a fost încălzit la 80°C. Amestecul a fost agitat la 80°C și au început să se formeze solide în 5 min. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Căldura a fost întreruptă și amestecul a fost agitat timp de 1 oră în timp ce s-a răcit la rt. Amestecul a fost tratat cu heptan (25,5 mL) în picătură dintr-o pâlnie de adăugare peste 35 min și agitat la rt timp de 40 min. Solidele au fost colectate, spălate cu 1:1 acetat de izopropil/heptan (10 mL) și uscate sub presiune redusă la 60°C timp de 24 ore pentru a da 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Forma I) (4,16 g, 90,4%).

Forma I a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei I este prezentat în Figura 10 și datele despre maxim sunt date în Tabelul 11 mai jos.

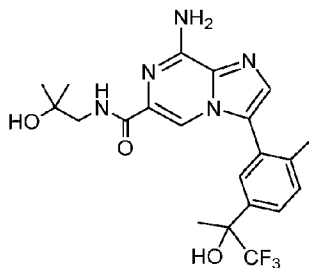
**Tabelul 11. Date despre maximul XRPD pentru Forma I.**

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 6,2        | 100                      |
| 10,4       | 6,4                      |
| 11,3       | 6,0                      |
| 11,5       | 3,7                      |
| 11,9       | 17,3                     |
| 12,5       | 10,1                     |
| 13,8       | 3,5                      |

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 14,4       | 5,5                      |
| 15,6       | 51,0                     |
| 16,0       | 55,2                     |
| 16,7       | 66,3                     |
| 16,9       | 7,5                      |
| 17,4       | 2,9                      |
| 18,3       | 8,6                      |
| 18,8       | 17,1                     |
| 19,2       | 1,4                      |
| 19,9       | 20,4                     |
| 20,2       | 1,4                      |
| 20,7       | 24,4                     |
| 21,0       | 4,1                      |
| 21,2       | 47,0                     |
| 21,8       | 3,7                      |
| 22,3       | 16,6                     |
| 23,2       | 17,0                     |
| 24,1       | 12,4                     |
| 24,4       | 1,9                      |
| 24,8       | 1,7                      |
| 24,9       | 0,9                      |
| 25,3       | 0,8                      |
| 25,5       | 3,9                      |
| 25,9       | 1,5                      |
| 27,0       | 14,7                     |
| 27,3       | 3,4                      |
| 27,9       | 5,8                      |
| 29,1       | 1,4                      |
| 29,7       | 1,2                      |

Analiza DSC a Formei I a dezvăluit un maxim cu o temperatură de debut de 173,4°C și un maxim la 179,0°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 11. Forma I a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

- 5 **Exemplul P5. Prepararea și caracterizarea de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Formă cristalină I (Bază liberă)**



Un balon cu fund rotund a fost încărcat cu 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Enantiomer 2 din Exemplul 2, Etapa 8; 184 g, 408 mmol) și acetat de izopropil (950 mL). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră, răcit la temperatura camerei (RT), și agitat la RT peste noapte. Solidele au fost colectate pentru a da 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Forma I, 152 g, 82,8%).

Forma I a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei I este prezentat în Figura 12 și datele despre maxim sunt date în Tabelul 12 mai jos.

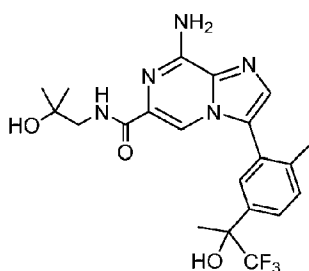
**Tabelul 12. Date despre maximum XRPD pentru Forma I.**

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 6,2        | 31,8                     |
| 9,6        | 0,6                      |
| 10,4       | 8,8                      |
| 11,4       | 12,4                     |
| 11,6       | 6,7                      |
| 12,0       | 15,6                     |
| 12,4       | 4,2                      |
| 12,6       | 3,9                      |
| 13,9       | 6,0                      |
| 14,4       | 10,6                     |
| 15,1       | 0,5                      |
| 15,6       | 100                      |
| 16,0       | 26,8                     |
| 16,7       | 49,1                     |
| 16,9       | 12,6                     |
| 17,4       | 2,9                      |
| 18,3       | 9,0                      |
| 18,9       | 5,4                      |
| 19,3       | 4,3                      |
| 19,9       | 19,4                     |
| 20,2       | 2,6                      |
| 20,7       | 68,4                     |
| 21,0       | 4,0                      |
| 21,3       | 21,9                     |
| 21,9       | 5,2                      |
| 22,3       | 10,4                     |
| 22,9       | 0,6                      |
| 23,2       | 29,4                     |

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 23,8       | 0,5                      |
| 24,1       | 8,9                      |
| 24,4       | 1,3                      |
| 24,8       | 1,5                      |
| 25,0       | 1,1                      |
| 25,5       | 8,2                      |
| 26,0       | 2,3                      |
| 27,1       | 16,8                     |
| 27,3       | 2,2                      |
| 28,0       | 7,9                      |
| 29,1       | 3,0                      |
| 29,7       | 0,4                      |

Analiza DSC a Formei I a dezvăluit un maxim cu o temperatură de debut de 172,2°C și un maxim la 174,2°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 13. Forma I a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

5 **Exemplul P6. Prepararea și caracterizarea de 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, Formă cristalină II (Bază liberă)**



10

O fiolă a fost încărcată cu 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Enantiomer 2 din Exemplul 2, Etapa 8; 252 mg, 0,559 mmol) și acetat de izopropil (1,25 mL) și solidele s-au dizolvat încet. Amestecul a fost tratat cu heptan (0,35 mL) până când solidele au persistat. Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 30 min și agitat la RT peste noapte. Solidele au fost colectate pentru a da 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (Forma II, 116 mg, 46,0%).

15

Forma II a fost confirmată ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al Formei II este prezentat în Figura 14 și datele despre maxim sunt date în Tabelul 13 mai jos.

20

**Tabelul 13. Date despre maximul XRPD pentru Forma II.**

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 4,3        | 59,1                     |
| 6,2        | 0,5                      |
| 7,4        | 100                      |
| 8,6        | 7,6                      |
| 11,3       | 2,1                      |
| 13,3       | 34,1                     |
| 14,7       | 10,5                     |
| 14,9       | 4,1                      |

| 2-Teta (°) | Intensitate relativă (%) |
|------------|--------------------------|
| 15,3       | 58,1                     |
| 15,5       | 47,3                     |
| 17,0       | 78,5                     |
| 17,2       | 41,1                     |
| 18,1       | 34,9                     |
| 18,8       | 63,6                     |
| 19,6       | 15,1                     |
| 19,8       | 10,0                     |
| 20,1       | 79,7                     |
| 20,8       | 0,6                      |
| 21,4       | 32,3                     |
| 22,4       | 1,5                      |
| 22,7       | 6,9                      |
| 23,5       | 36,0                     |
| 24,1       | 6,8                      |
| 25,1       | 6,3                      |
| 25,8       | 28,3                     |
| 26,2       | 18,0                     |
| 26,5       | 13,9                     |
| 26,9       | 1,0                      |
| 27,3       | 19,5                     |
| 27,9       | 14,6                     |
| 28,4       | 3,1                      |
| 28,6       | 4,0                      |
| 29,0       | 3,9                      |
| 29,3       | 3,8                      |
| 29,6       | 2,4                      |

Analiza DSC a Formei II a dezvăluit un maxim cu o temperatură de debut de 161,7°C și un maxim la 165,4°C. Termograma DSC este prevăzută în Figura 15. Forma II a fost confirmată ca o formă cristalină anhidră, nesolvată.

5 **Exemplul P7. Prepararea și caracterizarea singurului cristal de sare a acidului bromhidric de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (HBr)**

10 Baza liberă de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (98,81 mg) a fost dizolvată în 2,5 mL de metanol într-o fiolă din sticlă clară de 4 mL. La soluție, s-au adăugat 42,4 μL de 6M soluție de HBr apoasă (1,2 echiv.) și s-a amestecat bine. Soluția a fost evaporată la temperatura camerei pentru a obține sare cristalină de HBr.

15 Date despre cristal: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, din metanol, incolor, placă neregulată, ~0,450 x 0,210 x 0,060 mm, monoclinic, C2, a = 20,055(7) Å, b = 10,115(4) Å, c = 21,363(8) Å, beta = 94,953(7), Vol = 4318(3) Å<sup>3</sup>, Z = 4, T = -40°C, masa formulei = 1060,52, densitatea = 1,631 g/cm<sup>3</sup>, μ(Mo) = 1,98mm<sup>-1</sup>.

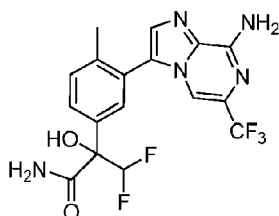
Colectarea datelor: Colectarea datelor a fost efectuată utilizând un sistem Bruker SMART APEX-II CCD, radiație MoKalfa, tub de focalizare standard, putere anodică = 50 kV x 30 mA, distanța cristal la placă = 5,0 cm, 512 x 512 pixeli/cadru, centru fascicul = (259,19,253,13), cadre totale = 2635, oscilații/cadru = 0,50°, expunere/cadru = 40,1 sec/cadru, integrare SAINT, hkl min/max = (-26,26,-

12,13,-27,27), date de intrare la shelx = 38968 , date unice = 9756, interval doi-teta = 4,51 până la 55,43°, completitudine la doi-teta 55,43 = 99,60%, R(int-xl) = 0,0672, s-a aplicat corecția SADABS.

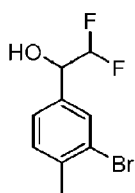
**Soluție și rafinament:** Structura cristalului a fost rezolvată utilizând XS(Shelxtl) și rafinată utilizând pachetul software shelxtl. Rafinarea a fost prin matricea întreagă a celor mai mici pătrate pe F<sup>2</sup>, factori de dispersie de la Int. Tab. Vol C Tabelele 4.2.6.8 și 6.1.1.4, număr de date = 9756, număr de restricții = 1, număr de parametri = 584, raport date/parametru = 16,71, capacitatea de potrivire pe F2 = 1,14, indicii R [I>4sigma(I)] R1 = 0,0648, wR2 = 0,1560, indicii R (toate datele) R1 = 0,1004, wR2 = 0,1719, diferență max maxim și gaură = 1,795 și -0,642 e/Å<sup>3</sup>, parametru Flack rafinat = 0,038(6). Toți atomii de hidrogen au fost idealizați utilizând un model dinamic.

**Rezultate:** Această analiză a confirmat structura sării acidului bromhidric de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă. Unitatea asimetrică conține două molecule de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, două bromuri pentru a echilibra încărcarea, și o moleculă solvent de metanol, așa cum se arată în Figurile 16A-16B. Setările enantiomerice au fost pe baza parametrului Flack care a fost rafinat până la 0,038(6). Acest studiu a determinat configurația absolută la centri chirali C15 = S- și C35 = S-.

**Exemplul 89. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamidă**

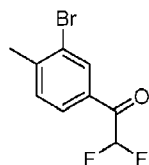


**Etapa 1. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol**



La soluția de (difluorometil)trimetilsilan (5,1 g, 42 mmol) în DMF uscat (20 ml) la 0°C s-a adăugat 3-bromo-4-metilbenzaldehydă (4,1 g, 21 mmol) urmată de fluorură de cesiu (0,44 g, 2,9 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată, și amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit înapoi până la 0°C, și s-au adăugat apă (2,0 ml) și 1,0 M fluorură de tetra-*n*-butilamoniu în tetrahidrofuran (4,2 ml, 4,2 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul a fost agitat timp de 30 min la rt. Amestecul galben de reacție a fost diluat cu apă (100 ml), și a fost extras cu Et<sub>2</sub>O (150 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluție NH<sub>4</sub>Cl saturată (25 ml), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat pentru a da un ulei colorat în ruginiu. Purificarea pe gel de siliciu utilizând acetat de etil/hexan, 0-60% a dat compusul dorit ca ulei galben, 3,6 g, 69%. LCMS calculat pentru C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>2</sub> (M-OH)<sup>+</sup>: m/z = 233,0, 235,0; Găsit: 232,9, 235,1.

**Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-2, 2-difluoroetan-1-onă**

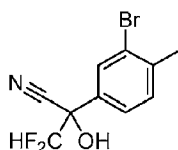


Un amestec de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (3,6 g, 14 mmol) în diclorometan (57 ml) la 0°C a fost tratat cu periodinan Dess-Martin (9,1 g, 22 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 1,0 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la un ulei. S-a adăugat Et<sub>2</sub>O și s-a precipitat un solid. Amestecul suspendat a fost filtrat. Filtratul a fost spălat cu soluție de NaHCO<sub>3</sub> saturată și soluție de NaCl saturată, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, și filtrat. Soluția a fost

concentrată la ulei galben, 2,3 g, 64%. LCMS pentru  $C_9H_8BrF_2O(M+H)^+$  calculat pentru  $(M+H)^+$ :  $m/z$  = 249,0, 251,0; Găsit: 248,9, 251,0.

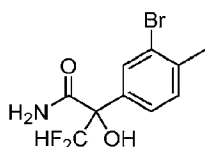
**Etapa 3. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanitril**

5



La o soluție de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-onă (2,3 g, 9,0 mmol) în diclorometan (9,0 ml) sub  $N_2$  s-a adăugat cianură de trimetilsilil (2,7 ml, 20 mmol), cianură de potasiu (88 mg, 1,4 mmol), și 18-crown-6 (88 mg, 0,33 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub azot. Solidul a fost dizolvat în THF (9,0 ml) și răcit la  $0^\circ C$ . S-a adăugat HCl apos (1,8 M, 0,37 ml) cu agitare la  $0^\circ C$ . Baia cu gheață a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1,5 ore. S-a adăugat apă (75 ml) la amestecul de reacție. Amestecul de reacție a fost extras cu  $Et_2O$  (3 x 75 ml). Extractele  $Et_2O$  combinate au fost spălate cu soluție saturată de NaCl, uscate pe  $Na_2SO_4$  anhidru, filtrate, și concentrate pentru a da un solid oranj, 2,5 g, 100%.

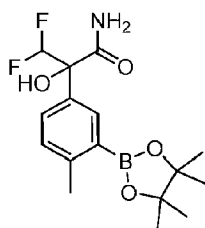
**Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamidă**



La o soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanitril (21,5 g, 78 mmol) în dioxan (156 ml) sub  $N_2$  la  $0^\circ C$  s-a adăugat HCl (concentrat) (24 ml, 284 mmol) (prerăcit într-o baie de gheață). În timp ce se răcește la  $0^\circ C$ , amestecul de reacție a fost barbotat viguros cu HCl gazos timp de 10 min. Vasul de reacție a fost acoperit strâns. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul agitat timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la  $0^\circ C$  și diluat cu soluție de  $NH_4Cl$  saturată (20 ml), apă (10 ml), și EtOAc (250 ml). Stratul de EtOAc a fost separat și spălat cu apă, uscat pe  $Na_2SO_4$  anhidru, filtrat, și concentrat la un ulei maro. Uleiul a fost dizolvat în  $CH_2Cl_2$  și purificat pe o coloană cu gel de siliciu, EtOAc/hexan, 0-60%. Frațiunile produsului au fost concentrate la un ulei galben, 17 g. Amestecul racemic a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 85% etanol în hexani, la debit de 20 mL/min, încărcare aproximativ 100 mg în 2 mL etanol) pentru a da al doilea enantiomer dorit care eluează (8,0 g, 35%) ca ulei vâcos. Primul enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 4,2 min. Al doilea enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 6,4 min. Al doilea enantiomer care eluează: LCMS calculat pentru  $C_{10}H_{11}BrF_2NO_2(M+H)^+$ :  $m/z$  = 294,0, 296,0; Găsit: 294,0, 296,0.

**Etapa 5. 3,3-Difluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă**

35

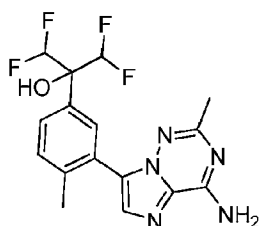


Un amestec de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamidă (1,1 g, 3,7 mmol), (etapa 4, al doilea izomer care eluează), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,2 g, 4,5 mmol), acetat de potasiu (1,2 g, 12,3 mmol), și diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II) (105 mg, 0,15 mmol) în THF (12 ml) a fost degazat timp de 5 min cu  $N_2$ . Amestecul a fost încălzit într-un cuptor cu microunde la  $135^\circ C$  timp de 20 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și filtrat prin Celite®, clătit cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (0-100% EtOAc/hexani) a dat produsul dorit ca ulei clar. Randamentul pentru produs este: 78 %, 1,0 g. LCMS calculat pentru  $C_{16}H_{23}BF_2NO_4(M+H)^+$ :  $m/z$  = 342,2; Găsit 342,2.

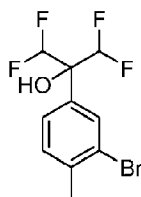
**Etapa 6. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamidă**

O fiolă a fost încărcată cu 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (700,0 mg, 2,5 mmol), și 3,3-difluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă (1,1 g, 3,2 mmol) în THF (12,5 ml). La amestec s-a adăugat carbonat de potasiu apos (5,0 ml, 5,0 mmol) și amestecul a fost barbotat cu N<sub>2</sub> timp de 5 min. La amestec s-a adăugat complex de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) cu diclorometan (407 mg, 0,50 mmol) și s-a barbotat cu N<sub>2</sub> timp de 5 min. Reacția a fost încălzită până la 80°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și stratul apos a fost separat. Stratul organic a fost evaporat și reziduul a fost uscat sub vid timp de 2 ore. Materialul brut a fost dizolvat în DCM și încărcat la o coloană cu gel de siliciu (încărcare 1%). Purificarea s-a făcut pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0-100% EtOAc în hexan. Randamentul pentru produs este 620 mg, 60%, LCMS calculat pentru C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z =416,1; Găsit 416,2. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

**Exemplul 112. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (1,3 moleculă TFA:1 Exemplul 112)**

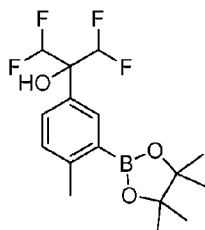


**Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol**



Un amestec de acid 3-bromo-4-metilbenzoic (0,50 g, 2,3 mmol), *N,N*-dimetilformamidă (9,0 μL, 0,12 mmol), și clorură de oxalil (1,6 mL, 3,3 mmol, 2,0 M în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,70 ml) a fost agitat la temperatura camerei (rt) timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub atmosferă inertă. Solidul galben rezultat a fost dizolvat în MeCN anhidru (2,3 mL). S-au adăugat succesiv trimetil(bromodifluorometil)silan (1,1 mL, 7,0 mmol) (blocuri combi, QC-0668), trifenilfosfină (1,5 g, 5,8 mmol), și 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinonă (1,1 mL, 9,3 mmol). Flaconul de reacție a fost echipat cu un condensator de reflux, și amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 2,5 zile. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de piridina apoasă (2,3 mL, 9,3 mmol, 4,0 M). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 80°C timp de 1,5 ore. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu *terț*-butil metil eter (3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (10-50% *terț*-butil metil eter/hexani) a dat compusul din titlu ca ulei galben (0,57 g, 77%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,24 - 5,87 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -130,50 - -131,46 (m), -131,74 - -132,68 (m).

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



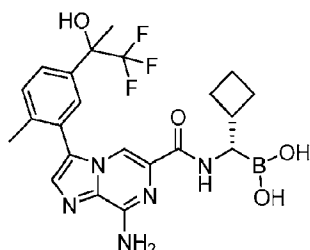
Un amestec de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (78 mg, 0,26 mmol), bis(pinacolato)diboron (79 mg, 0,31 mmol), acetat de potasiu (84 mg, 0,86 mmol), și diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (7 mg, 10 μmol) în tetrahidrofuran (1,0 mL) a fost degazat timp de 5 min cu

N<sub>2</sub>. Amestecul a fost încălzit într-un cuptor cu microunde la 135°C timp de 20 min. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®, clătit cu EtOAc. Filtratul a fost spălat cu apă și apoi saramură, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat pentru a da compusul din titlu, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 349,2; găsit 349,1.

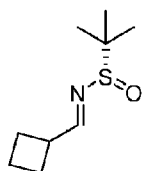
5 **Etapa 3. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol (1,3 moleculă TFA:1 Exemplul 112)**

Un amestec de 7-bromo-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină 2,2,2-trifluoroacetat (17 mg, 0,053 mmol) (din Exemplul 2, Etapa 5), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (8,7 mg, 11 μmol), 1,1,3,3-tetrafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (30 mg, 0,085 mmol) în tetrahidrofuran (1,0 mL), și 1,0 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 μL, 0,11 mmol) a fost degazat cu N<sub>2</sub> timp de 5 min și apoi încălzit la 80°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un dop de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și Celite®, clătit cu MeOH. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 21-41% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) au dat compusul din titlu ca solid alb (14 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (evidente t, J = 53,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,78 (s), -129,06 - -131,20 (m), -131,72 - -133,01 (m). LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 370,1; găsit 370,1.

15 **Exemplul 117. Acid ((1S)-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)boronic**

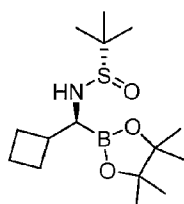


25 **Etapa 1. (S,E)-N-(Ciclobutilmetilen)-2-metilpropan-2-sulfonamidă**



Un amestec de (S)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (0,50 g, 4,1 mmol) (Aldrich, 513210), ciclobutanecarbaldehidă (0,37 ml, 4,1 mmol), și etoxid de titan(IV) (1,7 ml, 8,3 mmol) a fost încălzit la 70°C într-un cuptor cu microunde timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (20 mL) și turnat în saramură (1 mL) în timp ce s-a agitat rapid. După agitare timp de 10 min, suspensia rezultată a fost filtrată prin Celite®, și turta de filtru a fost spălată cu EtOAc. Filtratele combinate au fost concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (15-45% *tert*-butil metil eter/hexani) a dat compusul din titlu ca lichid clar (0,64 g, 83%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,25 (m, 1H), 2,35 - 2,12 (m, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,20 (s, 9H). LCMS pentru C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NOS (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 188,1; găsit 188,1.

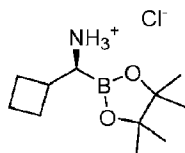
35 **Etapa 2. (S)-N-((S)-Ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă**



Un amestec de tetrafluoroborat de triclohexilfosfină (1,2 mg, 3,2 μmol), toluen (53 μL), sulfat apos de cupru(II) (110 μL, 3,2 μmol, 30 mM), și benzilamină (1,5 μL, 0,013 mmol) a fost agitat rapid la

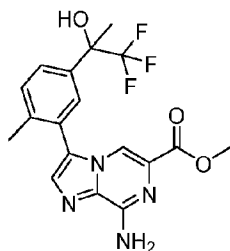
rt timp de 10 min. S-a adăugat o soluție de (*S,E*)-*N*-(ciclobutilmetilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (50 mg, 0,27 mmol) în toluen (480  $\mu$ L). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, și s-a adăugat bis(pinacolato)diboron (140 mg, 0,53 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat rapid peste noapte în timpul în care el a fost încălzit la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și filtrat printr-un dop de gel de siliciu deactivat (100:35 SiO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O). Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut (>95:5 dr), care a fost transportat fără purificare suplimentară. În timp ce nu se dorește a fi legată de teorie, stereochimia carbinaminei a fost asignată prin analogie cu o raportare anterioară din literatură (vezi *de exemplu*, Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2014, 79, 3671). LCMS pentru C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>BNO<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 316,2; găsit 316,1.

**Etapă 3. Clorhidrat de (*S*)-Ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamină**



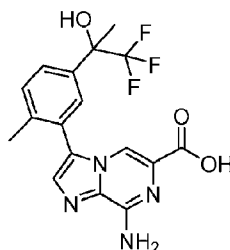
La o soluție de (*S*)-*N*-((*S*)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (84 mg, 0,27 mmol) în 1,4-dioxan (1,3 mL) și MeOH (0,10 mL) la 0°C s-a adăugat în picătură HCl (70  $\mu$ L, 0,3 mmol, 4,0 N în HCl în 1,4-dioxan). După agitare timp de 10 min la 0°C, amestecul de reacție a fost încălzit la rt. După agitare timp de o oră, amestecul de reacție a fost concentrat până la aproximativ al treilea volum original, s-au adăugat 2:1 hexani/dietil, și precipitatul a fost colectat prin filtrare. Solidul alb care a fost colectat a fost apoi triturat cu 2:1 hexani/dietil eter (2x) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (55 mg, 83%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,80 (br s, 3H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 1H), 2,05 - 1,67 (m, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

**Etapă 4. 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil (izomer singur)**



Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 8, Etapa 5, substituind al doilea enantiomer care eluează de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo [1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (din Exemplul 64, Etapa 1) cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. LCMS pentru C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 395,1; găsit 395,1.

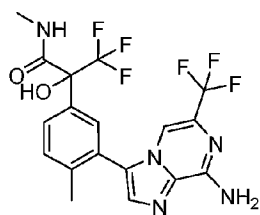
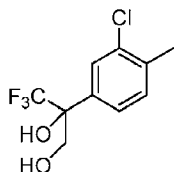
**Etapă 5. Acid 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (izomer singur)**



Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu cea din Exemplul 81, Etapa 8, substituind metil 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat (izomer singur din etapa 4) cu metil 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 381,1; găsit 381,1.

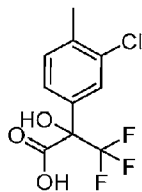
**Etapa 6. Acid ((1S)-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il) fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)boronic**

O fiolă de 1 gram a fost încărcată cu acid 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (15 mg, 0,039 mmol) (izomer singur din etapa 5), hexafluorofosfat de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniu (15 mg, 0,039 mmol), și clorhidrat de (*S*)-ciclobutil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metanamină (12 mg, 0,047 mmol) (din etapa 3). S-au adăugat consecutiv *N,N*-dimetilformamidă (0,40 mL) și *N,N*-diizopropiletilamină (20 μL, 0,12 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeCN/H<sub>2</sub>O și filtrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 6,5, 44-59% MeCN/98 mM NH<sub>4</sub>OAc (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat fracțiuni conținând intermediarul dorit de ester boronat. Aceste fracțiuni au fost combinate și concentrate pentru a îndepărta MeCN, și amestecul apos rezultat a fost extras cu EtOAc (3x). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da un reziduu (12 mg). La un amestec din acest reziduu și acid (2-metilpropil)boronic (16 mg, 0,16 mmol) în 1:1 pentan/metanol (420 μL) s-a adăugat 1,0 N HCl (42 μL, 0,042 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat viguros timp de 23 ore la rt. Amestecul de reacție a fost concentrat și apoi diluat cu MeOH/apă. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 6,5, 28-47% MeCN/98 mM NH<sub>4</sub>OAc (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca solid alb (3,2 mg, 16%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, 5:1 DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,94 - 1,55 (m, 9H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, 5:1 DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ -79,76. LCMS pentru C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 492,2; găsit 492,2.

**Exemplul 118. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*N*-metilpropanamidă****Etapa 1. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (izomer singur)**

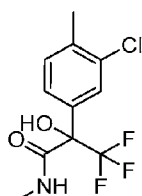
La o suspensie de AD-mix-α (54 g, 120 mmol) în apă (100 mL) la 0°C s-a adăugată o soluție de 2-cloro-1-metil-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzen (8,6 g, 39 mmol) (din Exemplul 66, Etapa 2) în *t*-BuOH (100 mL). Amestecul a fost apoi agitat la 6°C timp de 46 ore. Reacția a fost răcită într-o baie cu gheață până la 0°C, și s-a adăugat sulfat de sodiu (18 g). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 30 minute. *Terț*-butanolul a fost îndepărtat *in vid* și amestecul apos a fost extras de două ori cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și solventul a fost îndepărtat *in vid*. Purificarea prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-40% EtOAc în hexani a dat produsul scalemic ca ulei incolor (8,7 g, 88%). Purificarea ulterioară prin HPLC preparatorie chirală pe o coloană Fenomenx Lux Amylose-1 (5% EtOH/hexani, 20 mL/min) a dat compusul din titlu, care a fost îmbogățit suplimentar (>98:2 er) în primul enantiomer care eluează (*t<sub>R</sub>* = 19,3 min). Datorită utilizării de AD-mix-α, se crede că compusul din titlu a fost predominant enantiomer (*S*) (pentru raționament stereochimic, *vide supra*). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 - 1,79 (dd, *J* = 7,1, 6,3 Hz, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -77,25 (s).

**Etapa 2. Acid 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoic**



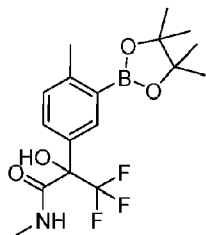
La un amestec de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol (izomer singur) (0,40 g, 1,6 mmol) (din etapa 1), bicarbonat de sodiu (0,14 g, 1,6 mmol), și 5% platină pe carbon (0,31 g, 0,079 mmol) în apă (11,2 mL) s-a adăugat o picătură de concentrat antispuant A (Aldrich A5633). Amestecul a fost apoi încălzit la 75°C timp de 2,5 zile în timp ce aerul a fost barbotat prin amestecul de reacție. După răcire la rt, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și filtrat prin Celite®. Celite® au fost clătite cu apă (3x), și filtratele combinate au fost acidulate la pH 2 prin adăugarea lentă de 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Amestecul apos a fost extras cu EtOAc (3x). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu ca un solid alburiu (0,36 g, 79%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,63 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (471 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -75,31. LCMS pentru C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M-H)<sup>-</sup>: calculat *m/z* = 267,0; găsit 267,0.

**Etapa 3. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamidă**



La o suspensie de acid 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoic (0,11 g, 0,398 mmol) (din etapa 4) în DCM (3,6 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de oxalil (0,070 mL, 0,80 mmol) și o picătură de DMF. Amestecul de reacție a fost agitat 2 ore, timp în care el s-a încălzit încet la rt. S-a adăugat metilamină (1,0 mL, 12 mmol, 40 g% în apă) în picătură, și amestecul de reacție bifazic a fost agitat timp de 3 ore la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL), și extras cu EtOAc (3x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe MgSO<sub>4</sub>, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-20% MTBE/DCM) a dat compusul din titlu ca solid galben deschis (94 mg, 84%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -74,48. LCMS pentru C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 282,0; găsit 282,0.

**Etapa 4. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-N-metil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă**

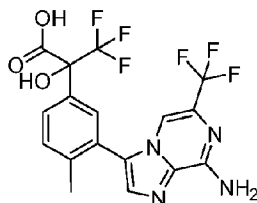


Un amestec de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamidă (42 mg, 0,15 mmol) (din etapa 5), bis(pinacolato)diboron (110 mg, 0,45 mmol), acetat de potasiu (88 mg, 0,90 mmol), tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (11 mg, 0,012 mmol), și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (23 mg, 0,048 mmol) (Aldrich 638064) în 1,4-dioxan (1,2 mL) a fost degazat cu N<sub>2</sub> timp de 3 min și apoi încălzit la 120°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-100% MTBE/hexani) a dat un reziduu roșu-marونی (39 mg). Acest material a fost preluat în continuare fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 374,2; găsit 374,1.

**Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamidă**

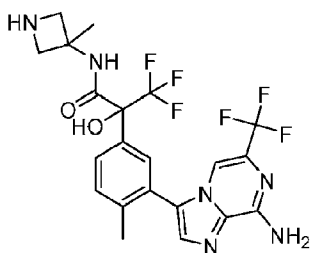
O fiolă de 1 gram a fost încărcată cu 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (14 mg, 0,050 mmol), 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*N*-metil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă (19 mg, 0,050 mmol) (din etapa 6), și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (8,14 mg, 9,96 μmol). S-au adăugat apoi tetrahidrofuran (0,80 mL) și K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> apos (0,10 mL, 0,10 mmol, 1,0 M). Amestecul de reacție a fost degazat timp de 4 min cu N<sub>2</sub> și apoi încălzit la 80°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH/apă și filtrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 37-49% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) și apoi repurificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 10, 28-41% MeCN/0,1% NH<sub>4</sub>OH (apos) peste 5 min, 60 mL/min) au dat compusul din titlu ca un solid alburiu (3,3 mg, 15%). Datorită utilizării de AD-mix-α în Etapa 1, se crede că compusul din titlu a fost îmbogățit (>98:2 er) în enantiomerul (S) (pentru raționamentul stereochemic, *vide supra*), (S)-2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*N*-metilpropanamidă. LCMS pentru C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 448,1; găsit 448,1.

**Exemplul 120. Acid 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoic (sare de amoniu)**



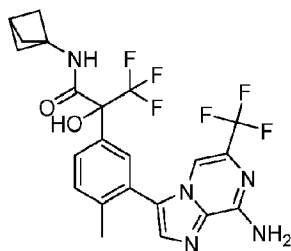
O suspensie de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (0,25 g, 0,58 mmol) (enantiomer singur, din Exemplul 82, Etapa 6) în 12 N HCl (2,1 mL) a fost agitată la 80°C timp de 30 min. S-a adăugat apă (1 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 1,5 ore. S-au adăugat 1,4-dioxan (1,0 mL) și 12 N HCl suplimentar (1,0 mL), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 ore la 80°C. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat. Solidele rezultate au fost partiționate între apă (20 mL) și 3:1 CHCl<sub>3</sub>/iPrOH (20 mL). Stratul organic a fost îndepărtat, și stratul apos a fost extras cu 3:1 CHCl<sub>3</sub>/iPrOH (2 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Reziduul rezultat a fost dizolvat în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și concentrat pentru a da acidul 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoic ca solid roșu-maroniu (0,27 g, randament 83%, puritate 77%). O porțiune a acestui material (8,4 mg) a fost purificată prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 10, 16-30% MeCN/0,1% NH<sub>4</sub>OH (apos) peste 5 min, 60 mL/min) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (3,5 mg, 40%). LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 435,1; găsit 435,0.

**Exemplul 128. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-*N*-(3-metilazetidin-3-il)propanamidă**

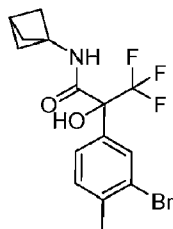


La o suspensie de acid 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoic (20 mg, 0,046 mmol) (din Exemplul 120) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,72 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de oxalil (46 μL, 0,092 mmol, 2,0 M în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) și o picătură de *N,N*-dimetilformamidă. Amestecul de reacție a fost agitat 2 ore, timp în care baia la 0°C s-a încălzit încet la rt. S-a adăugat în picătură o soluție de 3-amino-1-Boc-3-metil-azetidină (130 mg, 0,69 mmol) (Advanced ChemBlocks, C-2457) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 mL). Baia a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la rt. Amestecul de reacție a fost concentrat, și reziduul rezultat dizolvat în TFA (0,36 mL). După agitare 1 oră la rt, amestecul de reacție a fost adăugat în picătură la MeOH. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 30-42% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca reziduu galben (2,4 mg, 8,5%). LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 503,2; găsit 503,1.

**Exemplul 129. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-*N*-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă**

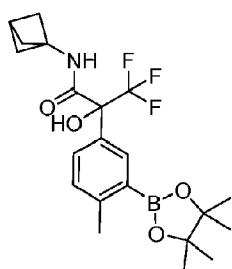


**Etapa 1. N-(Biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă**



O fiolă la microunde a fost încărcată cu etil 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoat (53 mg, 0,16 mmol) (enantiomer singur din Exemplul 82, Etapa 3) și clorhidrat de biciclo[1,1,1]pentan-1-amină (93 mg, 0,78 mmol). Fiola a fost plasată sub azot, și apoi s-au adăugat tetrahidrofuran (1,3 mL) și trietilamină (0,22 mL, 1,6 mmol). Fiola a fost plasată în baie la 0°C, și s-a adăugat în picătură trimetilaluminiu (0,39 mL, 0,78 mmol, 2 M în toluen). Amestecul de reacție a fost încălzit la rt. Fiola a fost etanșată, și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C. După încălzire timp de 15 min, amestecul de reacție a fost răcit puțin și aerisit pentru a atenua presiunea. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit timp de 2,5 ore la 80°C. Încălzirea a fost întreruptă, și amestecul de reacție saturat la rt timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost adăugat încet în HCl 1N (5,5 mL) care a fost răcit la 0°C, conducând la evoluția gazului. Amestecul apos a fost încălzit la rt și extras cu acetat de etil (3 x 4 mL). Organicele combinate au fost spălate cu NaHCO<sub>3</sub> sat. (8 mL) și saramură (8 mL). Stratul organic a fost apoi uscat pe MgSO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a dat compusul din titlu ca solid alb (50 mg, 84%). LCMS pentru C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 378,0, 380,0; găsit 378,0, 380,0.

**Etapa 2. N-(Biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă**



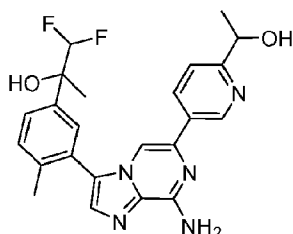
Un amestec de N-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (49 mg, 0,13 mmol), bis(pinacolato)diboron (40 mg, 0,16 mmol), acetat de potasiu (45 mg, 0,45 mmol), și diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II) (4 mg, 5 μmol) în tetrahidrofuran (0,50 mL) a fost degazat timp de 3 min cu N<sub>2</sub>. Amestecul a fost încălzit într-un cuptor cu microunde la 135°C timp de 20 min. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®, clătit cu EtOAc. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat pentru a da compusul din titlu ca un solid portocaliu, ceros. Acest material a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 426,2; găsit 426,2.

**Etapa 3. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă**

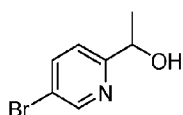
Un amestec de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (14 mg, 0,050 mmol), N-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă (28 mg, 0,065 mmol), aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-

bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (8 mg, 10  $\mu$ mol), tetrahidrofuran (0,80 mL), și  $K_2CO_3$  (0,10 mL, 0,10 mmol, 1,0 M în apă) a fost degazat timp de 5 min cu  $N_2$  și apoi încălzit la 80°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH/apă și filtrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 2, 42-54% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca un solid portocaliu-marونی (3,8 mg, 12%). LCMS pentru  $C_{22}H_{20}F_6N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 500,1; găsit 500,1.

**Exemplul 136. 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer singur)**

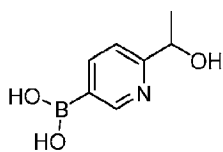


**Etapă 1. 1-(5-Bromopiridin-2-il)etan-1-ol (izomer singur)**



Într-un balon de 200 mL cu fund rotund, 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-onă (20 g, 0,10 mol) și  $RuCl(p\text{-cimenă})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$  (0,64 g, 1,0 mmol) (Aldrich, 703915) au fost dizolvate în  $CH_2Cl_2$  (0,10 L). O soluție preamestecată de acid formic (17 mL, 0,43 mol) în trietilamină (35 mL, 0,25 mol) a fost adăugată la amestecul de reacție. După agitare la rt peste noapte, amestecul rezultat a fost diluat cu  $CH_2Cl_2$  și turnat în  $Na_2HCO_3$  sat. apos (400 mL). Stratul organic a fost separat, și stratul apos extras cu  $CH_2Cl_2$ . Straturile organice combinate au fost uscate pe  $MgSO_4$ , filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu a dat produsul ca ulei galben (20 g, randament 97%, 80% ee). Purificarea suplimentară prin HPLC preparatorie chirală pe o coloană Fenomenx Lux Amylose-1 (3% EtOH/hexani, 20 mL/min) a dat compusul din titlu ca izomer singur, primul enantiomer care eluează ( $t_R$  = 3 min).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,60 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J$  = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,04 - 4,61 (m, 1H), 3,73 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H).

**Etapă 2. Acid (6-(1-Hidroxietil)piridin-3-il)boronic (izomer singur)**



Un amestec de 1-(5-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (0,50 g, 2,5 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,75 g, 2,97 mmol), acetat de potasiu (0,73 g, 7,4 mmol), și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,081 g, 0,099 mmol) în tetrahidrofuran (6,5 mL) a fost degazat scurt cu  $N_2$ . Amestecul a fost apoi încălzit la 140°C într-un cuptor cu microunde timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu tetrahidrofuran și filtrat prin Celite®, clătit cu tetrahidrofuran. Filtratul a fost concentrat prin evaporare rotativă și apoi plasat sub vid înaintat timp de 1 oră pentru a da compusul din titlu ca ulei maro, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $C_7H_{11}BNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 168,1; găsit 168,1.

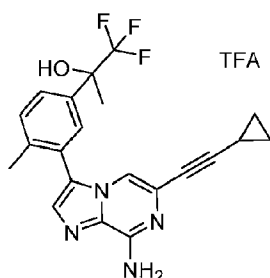
**Etapă 3. 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (izomer singur)**

Un balon cu fund rotund cu 3 găuri, de 50 mL, a fost încărcat cu 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (0,54 g, 1,2 mmol) (din Exemplul 29, Etapa 3) și [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II) (0,092 g, 0,12 mmol). S-a adăugat o soluție de acid (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)boronic (din etapa 2) în tetrahidrofuran (9,4 mL) și apoi 1,0 M  $K_2CO_3$  (3,1 mL, 3,1 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat prin barbotarea  $N_2$  prin amestec timp de 5 min și apoi a fost încălzit la reflux peste noapte. După răcirea la rt, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (15 mL) și spălat cu apă (15 mL) și saramură (15 mL). Stratul organic a fost uscat pe  $Na_2SO_4$ , filtrat, și concentrat prin evaporare rotativă. Uleiul maro rezultat a fost apoi plasat sub vid înaintat timp de

1 oră pentru a da produsul brut ca solid spumos maro (1,1 g). Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (3-25% EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) și purificarea ulterioară prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH = 10, 26-31% MeCN/0,15% NH<sub>4</sub>OH (apos) peste 5 min, 60 mL/min) au dat fracțiuni conținând produsul dorit, care au fost combinate și concentrate. Amestecul apos rezultat a fost extras cu EtOAc (2 x 300 mL).

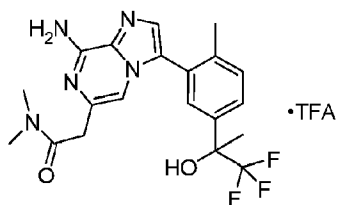
5 Extractele combinate au fost uscate cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu ca solid alb (0,26 g, 49%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (br s, 2H), 6,00 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -128,9 (dd, *J* = 270, 56 Hz), -129,6 (dd, *J* = 270, 56 Hz). LCMS pentru C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 440,2; găsit 440,4.

**Exemplul 162. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(ciclopropiletinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

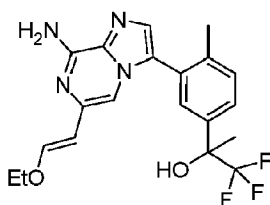


Un amestec de etinilciclopropan (0,031 mL, 0,36 mmol), 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (15 mg, 0,036 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (6 mg, 5 μmol), cupru(I) iodură (2 mg, 10 μmol), și trietilamină (0,050 mL, 0,36 mmol) în DMF (0,5 mL) a fost încălzit la 80°C într-o fiolă etanșată peste noapte. Amestecul de reacție brut a fost filtrat prin un strat de Celite® și anorganicele au fost bine spălate cu MeOH. Filtratul a fost concentrat *in-vacuo* și purificat prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (23-41% MeCN/0,1% TFA (apos) peste 12 min, 60 mL/min) pentru a da compusul din titlu. LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: calculat *m/z* = 401,2; găsit 401,2.

**Exemplul 169. Sare de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamidă**



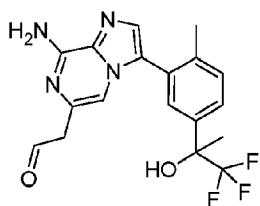
**Etapa 1. (E)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.**



O soluție de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (400 mg, 0,96 mmol, ematiomer 2) și (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (477 mg, 2,41 mmol) în THF (12 mL) a fost tratată cu 1 M carbonat de potasiu apos (2,5 mL) și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu (II) (157 mg, 0,19 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu azot timp de 5 min, și agitat la 80°C timp de 12 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH și trecut printr-un strat de celite și concentrat. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% până la 100%) a dat produsul dorit

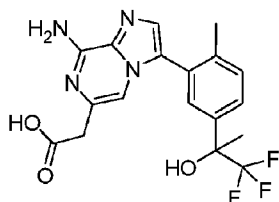
(250 mg, 0,61 mmol, 64%) ca ulei galben. LCMS pentru  $C_{20}H_{22}F_3N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 407,2; Găsit: 407,2.

**Etapa 2.** 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetaldehidă.



O soluție de (E)-2-(3-(8-amino-6-(2-etoxivinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (50 mg, 0,12 mmol) în THF/H<sub>2</sub>O (1 mL/ 0,5 mL) a fost tratată cu 0,5 mL conc. HCl la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc și stins cu NaHCO<sub>3</sub> sat. apos. Stratul apos a fost extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost uscate (MgSO<sub>4</sub>) și concentrate. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% până la 100%) a dat produsul dorit (25 mg, 0,066 mmol, 55%) ca ulei galben. LCMS pentru  $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 379,1; Găsit: 379,2.

**Etapa 3.** Acid 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetic.



O soluție de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetaldehidă (40 mg, 0,11 mmol) în *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O/2-metil-2-butenă (1 mL/0,5 mL/0,25 mL) a fost tratată cu NaClO<sub>2</sub> (50 mg, 0,55 mmol) și NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50 mg, 0,42 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc/apă. Stratul apos a fost extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost uscate (MgSO<sub>4</sub>) și concentrate. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (50% până la 100%) a dat produsul dorit (25 mg, 0,063 mmol, 58%) ca ulei galben. LCMS pentru  $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 395,1; Găsit: 395,2.

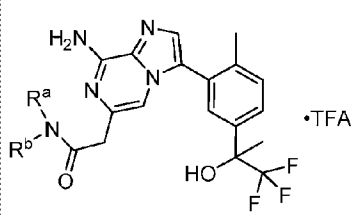
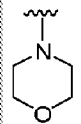
**Etapa 4.** Trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamidă

O soluție de acid 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)acetic (20 mg, 0,051 mmol) și dimetil amină (11 mg, 0,25 mmol) în DMF/bază Hünig (1 mL/ 0,1 mL) a fost tratată cu HATU (30 mg, 0,079 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 minute înainte de a fi diluat cu MeOH (3 mL). Apoi a fost filtrat printr-un cartuș. Filtratul a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit (15 mg, 0,036 mmol, 70%) ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 422,2; Găsit: 422,2.

**Exemplul 173.**

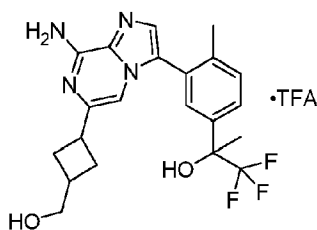
Exemplul 173 a fost sintetizat în conformitate cu proceduri analoge cu Exemplul 169 și datele sunt listate în Tabelul 18.

Tabelul 18.

|  |                                                                                                                                                |                                                                                     |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                                                                           | NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>                                                      | LCMS [M+H] <sup>+</sup> |
| 173                                                                               | Sare de trifluoroacetat de 2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-morfolinoctanonă |  | 464,2                   |

**Exemplele 207-208. Trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroximetil)ciclobutil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Diastereomeri 1-2)**

5

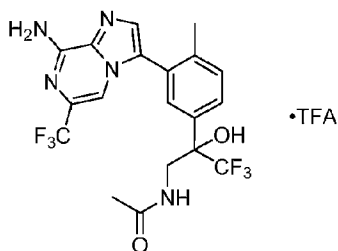


O soluție de 3-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclobutan-1-carboxilat de etil (17 mg, 0,036 mmol) în THF (1 mL) a fost tratată cu LiAlH<sub>4</sub> (10 mg, 0,26 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore înainte de a fi diluat cu MeOH (3 mL). Apoi a fost filtrat printr-un cartuş. Filtratul a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit eluat ca două maxime. Primul maxim care a eluat (Exemplul 207, 3 mg, 0,0071 mmol, 20%) a avut un timp de retenție de 4,1 min. Al doilea maxim care a eluat (Exemplul 208, 4 mg, 0,0094 mmol, 26%) a avut un timp de retenție de 4,3 min.

**Exemplul 207 (Diastereomer 1):** LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 421,2; Găsit: 421,2.

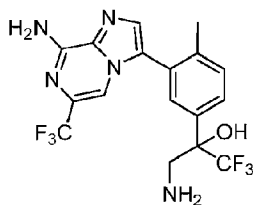
**Exemplul 208 (Diastereomer 2):** LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 421,2; Găsit: 421,2.

**Exemplul 211. Trifluoroacetat de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)acetamidă.**



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

25

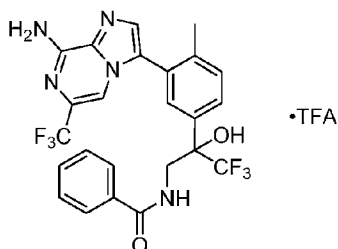


La o soluție de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (1,06 g, 3,77 mmol) și 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol (Intermediar 1, 1,00 g, 2,90 mmol, racemic) în dioxan (42,6 mL) s-a adăugat 1,0 M carbonat de potasiu apos (8,69 mL, 8,69 mmol) și adduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,473 g, 0,579 mmol). Amestecul rezultat a fost degazat prin stropire cu N<sub>2</sub> timp de 10 minute. Amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 36 ore înainte de a fi diluat cu MeOH și trecut printr-un strat de celite și concentrat. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% până la 100%) a dat produsul dorit (405 mg, 0,97 mmol, 33%) ca ulei galben. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 420,1; Găsit: 420,2.

**Etapă 2. Sare de trifluoroacetat de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)acetamidă**

O soluție de 3-amino-2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (5 mg, 0,012 mmol) și acid acetic (7,2 mg, 0,12 mmol) în DMF/bază Hünig (1 mL/ 0,1 mL) a fost tratată cu HATU (10 mg, 0,026 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 minute înainte de a fi diluat cu MeOH (3 mL). Apoi a fost filtrat printr-un cartuș. Filtratul a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,97 (dd, J = 14,2, 3,9 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 462,1; Găsit: 462,2.

**Exemplul 212. Sare de trifluoroacetat de N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)benzamidă**

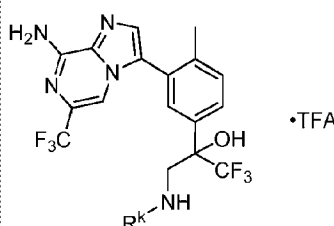


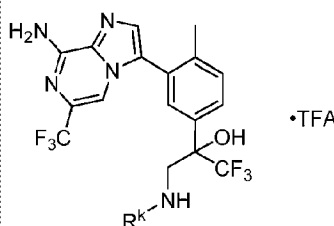
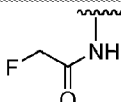
Exemplul 212 a fost sintetizat în conformitate cu proceduri analoage cu Exemplul 211, utilizând acid benzoic ca materie primă în loc de acidul acetic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71-7,37 (m, 9H), 7,12 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 14,2, 3,9 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 524,1; Găsit: 524,2.

**Exemplul 214.**

Exemplul 214 a fost sintetizat în conformitate cu proceduri analoage cu Exemplul 212 și datele sunt listate în Tabelul 19.

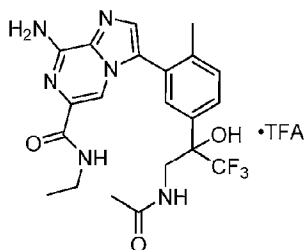
**Tabelul 19.**

|  |                                                |                  |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|-------------------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                           | NHR <sup>k</sup> | LCMS [M+H] <sup>+</sup> |
| 214                                                                                 | Sare de trifluoroacetat de N-(2-(3-(8-amino-6- |                  | 480,2                   |

|  |                                                                                                               |                                                                                     |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                                          | NHR <sup>k</sup>                                                                    | LCMS [M+H] <sup>+</sup> |
|                                                                                   | (trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-fluoroacetamidă |  |                         |

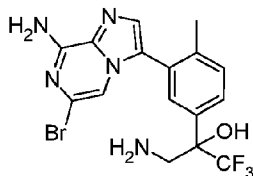
**Exemplul 221. Trifluoroacetat de 3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**

5



**Etapa 1. 3-amino-2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

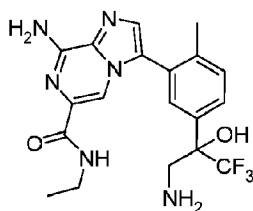
10



O soluție de 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pirazin-8-amină (305 mg, 0,90 mmol) și 3-amino-2-(3-(5-amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (200 mg, 0,58 mmol, *racemic*) în dioxan/apă (5 mL/ 1 mL) a fost tratată cu carbonat de sodiu (184 mg, 1,74 mmol) și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (24 mg, 0,029 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu azot timp de 5 min, și agitat la 120°C timp de 2,5 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH și trecut printr-un strat de celite și concentrat. Purificarea vis cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil (conținând 5% MeOH) în hexani (0% până la 100%) a dat produsul dorit (103 mg, 41%) ca ulei galben. LCMS pentru C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 430,0; Găsit: 430,1.

20

**Etapa 2. 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**



25

La o fiolă la microunde s-a adăugat 3-amino-2-(3-(5-amino-6-cloropirazin-2-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (103 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (47,0 mg, 0,058 mmol), etil amină (2M în THF, 1,0 mL, 2,0 mmol), carbonat de sodiu (61,1 mg, 0,58 mmol),

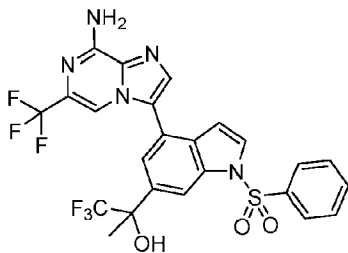
dioxan (5 mL) și apă (1 mL). Fiola a fost acoperită și degazată cu un curent de azot timp de 5 min și soluția a fost saturată cu CO prin barbotarea gazului prin amestecul de reacție timp de 10 min urmată de adăugarea de izopropil amină suplimentară (2M în THF, 0,4 mL, 0,8 mmol). Reacția a fost încălzită la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol și trecut printr-un tampon de Celite®.

Amestecul rezultat a fost concentrat și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MeOH în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5% până la 10%) pentru a da produsul dorit (70 mg, 69%) ca spumă groasă galbenă. LCMS pentru C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 423,2; găsit: 423,2.

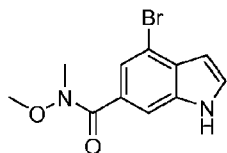
**Etapa 3. Trifluoroacetat de 3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă.**

O soluție de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-etilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (5 mg, 11,84 μmol) (*racemic*) și acid acetic (20 mg, 0,33 mmol) în DMF/bază Hünig (0,5 mL/ 0,05 mL) a fost tratată cu HATU (10 mg, 26,32 μmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră înainte de a fi diluat cu MeOH (3 mL). Apoi a fost filtrat printr-un cartuș. Filtratul a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană XBridge C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit (2,5 mg, 45%) ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 15,0, 4,0 Hz, 1H), 3,30 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,7 Hz, 3H); LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 465,2; găsit: 465,2

**Exemplul 224. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racemic)**

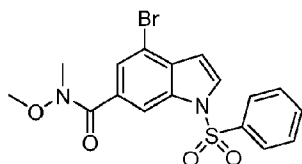


**Etapa 1. 4-Bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indol-6-carboxamidă**



La acidul 4-bromo-1H-indol-6-carboxilic (1,0 g, 4,2 mmol, Synthonix B15140), clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (0,45 g, 4,6 mmol) și piridină (0,84 mL, 10 mmol) în THF (21 mL) la 0°C s-a adăugat EDC (0,88 g, 4,6 mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. S-a adăugat apă la amestecul de reacție, și amestecul a fost extras cu EtOAc (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-100% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (0,15 g, 67%). LCMS pentru C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 283,0; găsit 283,0.

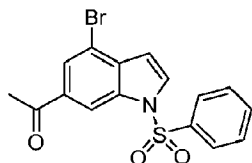
**Etapa 2. 4-Bromo-N-metoxi-N-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-carboxamidă**



La 4-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indol-6-carboxamidă (0,93 g, 3,3 mmol în DMF (16,5 mL la 0°C s-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 0,63 g, 16 mmol) și reacția a fost agitată timp de 10 minute. S-a adăugat clorură de benzensulfonil (0,47 mL, 3,6 mmol), și reacția a fost agitată timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost turnat în apă, și amestecul apos a fost extras cu EtOAc (3x). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-50% EtOAc în hexani, pentru a da

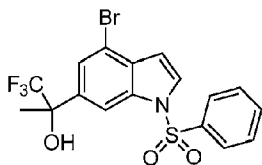
compusul din titlu (1,1 g, 80%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,80 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 6,79 (dd,  $J = 3,6, 0,9$  Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

**Etapa 3. 1-(4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)etan-1-onă**



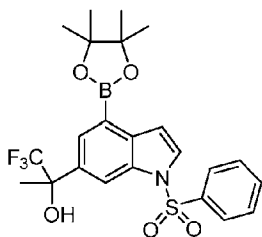
La 4-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-carboxamidă (1,1 g, 2,7 mmol) în THF (27 mL) la 0°C s-a adăugat bromură de metilmagneziu (3,0 M în  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2,9 mL, 8,7 mmol). Reacția a fost agitată la 0°C timp de 1 oră, apoi la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost răcită într-o baie de gheață, și a fost stinsă prin adăugare de apă, urmată de soluție de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturată. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3x), și extractele combinate au fost uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate, și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară, presupunând randament teoretic. LCMS pentru  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): calculat  $m/z = 378,0$ ; găsit 377,9.

**Etapa 4. 2-(4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racemic)**



O soluție de 1-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)etan-1-onă (0,20 g, 0,53 mmol) în THF uscat (1,1 mL) a fost răcită la 0°C, și s-a adăugat trimetil(trifluorometil)silan (0,11 mL, 0,74 mmol, blocuri combi QA-3660). Soluția a fost tratată cu o cantitate catalitică de TBAF (1,0 M în THF, 0,026 mL, 0,026 mmol) la 0°C. După 5 minute, baia cu gheață a fost îndepărtată, și amestecul de reacție rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost din nou răcit la 0°C, și s-a adăugat trimetil(trifluorometil)silan (0,11 mL, 0,74 mmol) și TBAF (1,0 M în THF, 0,026 mL, 0,026 mmol). După 5 minute, baia de răcire a fost îndepărtată, și reacția a fost agitată peste trei nopți. S-a adăugat apă, și reacția a fost agitată timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost apoi extras cu EtOAc (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-50% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (0,15 g, 63%). LCMS pentru  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): calculat  $m/z = 448,0$ ; găsit 447,9.

**Etapa 5. 1,1,1-Trifluoro-2-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)propan-2-ol (racemic)**

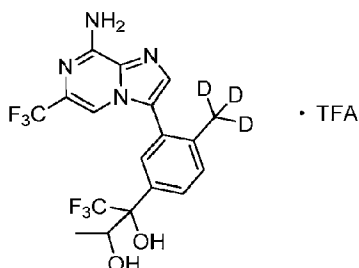


Un amestec degazat de 2-(4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,15 g, 0,34 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,10 g, 0,40 mmol), acetat de potasiu (0,11 g, 1,1 mmol) și diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (9,4 mg, 0,013 mmol) în THF (1,2 mL) a fost încălzit într-o fiolă etanșată într-o baie cu ulei menținut la 120°C timp de 1,5 ore, apoi amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și extras cu EtOAc (3x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-50% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (0,11 g, 67%). LCMS pentru  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BF}_3\text{NO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): calculat  $m/z = 496,2$ ; găsit 496,1.

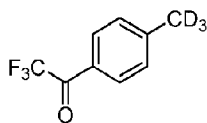
**Etapa 6. 2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racemic)**

O fiolă la microunde a fost încărcată cu 1,1,1-trifluoro-2-(1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-6-il)propan-2-ol (0,030 g, 0,061 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amină (26 mg, 0,091 mmol, Exemplul 4, Etapa 6) și THF (2,0 mL). La soluție s-a adăugat soluție de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> apoasă (1,0 M, 0,24 mL, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu N<sub>2</sub>, și s-a adăugat aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (9,9 mg, 0,012 mmol). Amestecul de reacție a fost stropit cu N<sub>2</sub>, și a fost încălzit la microunde până la 120°C timp de 50 minute. O alicotă a amestecului de reacție a fost purificată prin purificare HPLC-MS preparativă secvențială (pH = 2, urmată de repurificare la pH = 6,5) pentru a da compusul din titlu (5,0 mg, 14%). LCMS pentru C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: calculat m/z = 570,1; găsit 570,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -70,04 (s), -82,17 (s).

**Exemplul 233. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluorobutane-2,3-diol (diastereomer singur, racemic)**

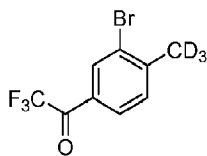


**Etapa 1. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)etan-1-onă**



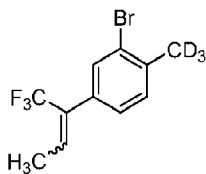
1,4-Dibromobenzen (10,0 g, 42,4 mmol, Aldrich) în THF (94 mL) și Et<sub>2</sub>O (94 mL) la -78°C au fost tratate în picătură cu *n*-butyllitium (1,6 M în hexani, 26,5 mL, 42,4 mmol). S-a adăugat apoi 2,2,2-trifluoroacetat de etil (6,02 g, 42,4 mmol, Aldrich T5521), și reacția a fost agitată timp de 30 minute. S-a adăugat o porțiune suplimentară de *n*-butyllitium (1,6 M în hexani, 26,5 mL, 42,4 mmol), și după agitare timp de 10 minute, s-a adăugat iodometan-d<sub>3</sub> (6,76 g, 46,6 mmol, Aldrich 176036). După agitare timp de 30 minute, s-a adăugat o soluție prerăcită de HCl conc. (12,5 mL) în EtOH (6,25 mL). Amestecul de reacție a fost apoi turnat în 2,0 N HCl (250 mL). Straturile au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO<sub>4</sub>, filtrat, și concentrat, pentru a da compusul din titlu (7,2 g, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -71,33 (s).

**Etapa 2. 1-(3-Bromo-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă**



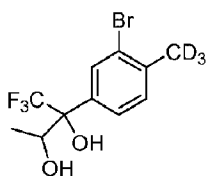
O soluție de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)etan-1-onă (7,20 g, 37,7 mmol) în 1,2-dicloroetan (10 mL) a fost adăugată încet în picătură la un amestec de AlCl<sub>3</sub> (11,0 g, 82,9 mmol) în 1,2-dicloroetan (25 mL). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 35°C timp de 5 minute. S-a adăugat apoi brom (1,94 mL, 37,7 mmol) în picătură la amestecul încălzit. Reacția a fost agitată la 35°C timp de 1,5 ore, apoi la 45°C timp de 7 ore. După răcirea la temperatura camerei, reacția a fost stinsă prin turnarea încetă a amestecului de reacție într-un amestec de DCM cu gheață rece și 1,0 N HCl. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu DCM (2x). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de NaHCO<sub>3</sub> saturată, spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu (9,9 g, 98%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 - 8,22 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -71,50 (s).

**Etapa 3. (E)- și (Z)-2-Bromo-1-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il)benzen**



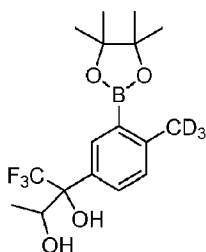
Bromura de etiltrifenilfosfoniu (0,86 g, 2,3 mmol) a fost suspendată în THF (4,1 mL) și amestecul a fost răcit la 0°C. S-a adăugat în picătură *n*-butillitiu (1,6 M în hexani, 1,4 mL, 2,2 mmol), și reacția a fost agitată timp de 20 minute. S-a adăugat în picătură o soluție de 1-(3-bromo-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-onă (0,50 g, 1,9 mmol) în THF (2,0 mL), și baia de răcire a fost îndepărtată. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, și să se agită timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și a fost extras cu DCM (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu 100% hexani, pentru a da compusul din titlu ca 1,3 : 1 amestec de izomeri de olefină (0,51 g, 98%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, izomer major), 7,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, izomer minor), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, izomer minor), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, izomer major), 7,17 - 7,13 (m, 1H, izomer major), 7,11 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H, izomer minor), 6,60 - 6,52 (m, 1H, izomer minor), 6,19 - 6,11 (m, 1H, izomer major), 2,05 (dq, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 3H, izomer major), 1,70 (dq, *J* = 7,3, 2,6 Hz, 3H, izomer minor).

**Etapă 4. 2-(3-Bromo-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluorobutane-2,3-diol (doi diastereomeri izolați, fiecare ca racemat)**



La o soluție de 2-bromo-1-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il)benzen (0,50 g, 1,8 mmol, un amestec de (*E*)- și (*Z*)- izomeri din etapa 3) în acetonă (6,0 mL) și apă (6,0 mL) s-a adăugat *N*-oxid de *N*-metilmorfolină (0,27 g, 2,3 mmol), tetroxid de osmiu (4% în apă, 0,68 mL, 0,11 mmol), și metansulfonamidă (0,17 g, 1,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte, apoi la 50°C timp de 4,5 ore, apoi la 60°C timp de 1,5 ore, apoi la temperatura ambiantă din nou peste noapte. Un izomer de olefină a reacționat la o rată mai înceată decât celălalt și a fost incomplet consumat. Amestecul de reacție a fost filtrat, prin Celite®, și filtratul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost partiționat între EtOAc și apă. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-30% EtOAc în hexani, a dat separarea parțială a diastereomerilor. Maximul 1 (primul diastereomer care a eluat): 40 mg, maximul 2 (al doilea diastereomer care a eluat): 180 mg. Frațiuni amestecate grupate: 150 mg. Randament total: 370 mg, 66%. Maximul 1 a fost utilizat în Etapa 5.

**Etapă 5. 1,1,1-Trifluoro-2-(4-(metil-d<sub>3</sub>)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2,3-diol (diastereomer singur, racemic)**



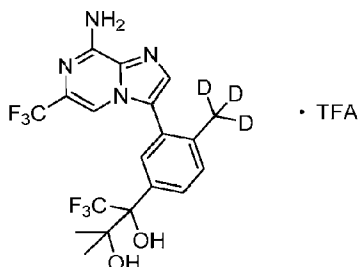
Un amestec de 2-(3-bromo-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol (0,040 g, 0,13 mmol, maximul 1 din etapa 4), bis(pinacolato)diboron (58 mg, 0,23 mmol), acetat de potasiu (37 mg, 0,38 mmol) și clorură de paladiu trifenilfosfină (5,3 mg, 7,6 μmol) în THF (0,8 mL) a fost încălzit într-o fiolă etanșată într-o baie cu ulei menținut la 120°C timp de 2 ore, apoi amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, filtrat, prin Celite®, și filtratul a fost concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă,

eluând cu un gradient de la 0-20% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (0,030 g, 65%). LCMS calculat pentru  $C_{17}H_{25}D_3BF_3NO_4$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 381,2$ , găsit: 381,2.

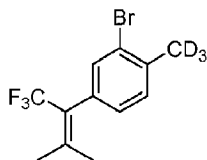
**Etapă 6. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-*d*<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluorobutane-2,3-diol (diastereomer singur, racemic)**

- 5 Un amestec de 1,1,1-trifluoro-2-(4-(metil-*d*<sub>3</sub>)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-2,3-diol (0,030 g, 0,083 mmol), 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amină (23 mg, 0,083 mmol, Exemplul 4, Etapa 6) și aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (14 mg, 0,017 mmol) în THF (0,5 mL) și soluție de  $K_2CO_3$  apoasă (1,0 M, 0,25 mL, 0,25 mmol) a fost degazat prin stropire cu  $N_2$ . Amestecul de reacție a fost încălzit la 120°C la microunde timp de 35 minute. S-a adăugat o porțiune suplimentară de 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amină (4,6 mg, 0,017 mmol), și reacția a fost încălzită la 120°C la microunde timp de 15 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu MeCN și MeOH și purificat prin HPLC-MS preparativă (pH = 2) pentru a da compusul din titlu (7,7 mg, 17%). LCMS calculat pentru  $C_{18}H_{14}D_3F_6N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 438,1$ , găsit: 438,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 0,85 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -67,05 (s), -72,49 (s), -74,42 (s).

**Exemplul 235. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)-4-(metil-*d*<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutane-2,3-diol (racemic)**

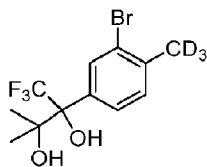


**Etapă 1. 2-Bromo-1-(metil-*d*<sub>3</sub>)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benzen**



A fost urmată procedura din exemplul 233, Etapa 3, utilizând iodura de izopropiltrifenilfosfoniu în loc de bromura de etiltrifenilfosfoniu, pentru a da compusul din titlu. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 7,36 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,01 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 2,08 (q,  $J = 2,5$  Hz, 3H), 1,66 (q,  $J = 2,3$  Hz, 3H).

- 30 **Etapă 2. 2-(3-Bromo-4-(metil-*d*<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutane-2,3-diol (racemic)**

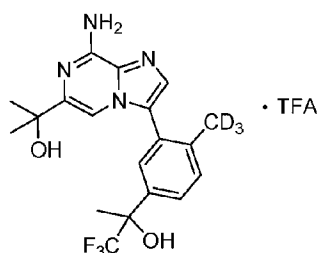


La o soluție de 2-bromo-1-(metil-*d*<sub>3</sub>)-4-(1,1,1-trifluoro-3-metilbut-2-en-2-il)benzen (190 mg, 0,64 mmol) în acetonă (3,0 mL) și apă (3,0 mL) s-a adăugat *N*-oxid de *N*-metilmorfolină (160 mg, 1,4 mmol), urmat de tetroxid de osmiu (4% în apă, 0,64 mL, 0,10 mmol), și metansulfonamidă (120 mg, 1,3 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C într-o fiolă etanșată timp de 5 ore. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe  $Na_2SO_4$ , filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-30% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (67 mg, 32%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 7,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 1,63 (q,  $J = 1,7$  Hz, 3H), 1,01 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz,  $CDCl_3$ ) δ -70,81 (s).

**Etapă 3. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutane-2,3-diol (racemic)**

A fost urmată procedura din exemplul 233, Etapele 5 și 6, utilizând 2-(3-bromo-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2,3-diol (racemic) în loc de 2-(3-bromo-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol. LCMS calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>D<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 452,2, găsit: 452,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -69,90 (s), -70,50 (s), -77,28 (s).

**Exemplul 253. Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (enantiomer singur)**



La 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo [1,2-a]pirazin-6-carboxilatul de metil (0,020 g, 0,050 mmol, din Exemplul 81, Etapa 7) în THF (1,0 mL) la 0°C s-a adăugat bromură de metilmagneziu (3,0 M în dietil eter, 0,12 mL, 0,35 mmol). După 1,5 ore la 0°C, reacția a fost stinsă prin adăugarea de apă în picătură (1,0 mL). Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH, și a fost filtrat. Purificarea prin HPLC-MS preparativă (pH = 2) a dat compusul din titlu (9,0 mg, 35%). LCMS calculat pentru C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 398,2, găsit: 398,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,23 (s), -79,75 (s).

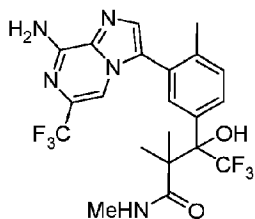
**Exemplul 255.**

Exemplul 255 a fost sintetizat în conformitate cu procedurile analoage cu cele din Exemplul 253, utilizând 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilatul de etil (Exemplul 288, Etapa 1) în loc de 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilatul de metil ca materie primă, și reactiv Grignard adecvat. Datele sunt listate în Tabelul 20.

**Tabelul 20.**

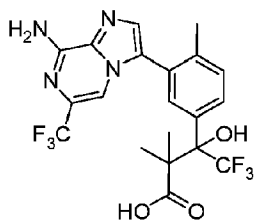
| Nr. ex. | Nume                                                                                                                                                                  | R  | LCMS [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------|
| 255     | Sare de trifluoroacetat de 2-(3-(8-amino-6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (enantiomer singur) | Me | 424,2                   |

**Exemplul 262. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N,2,2-trimetilbutanamidă**



**Etapa 1. Acid 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoic**

5

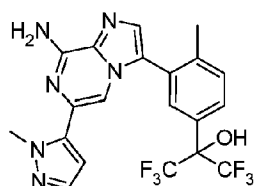


O soluție de metil 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoat (0,261 g, 0,532 mmol) în metanol (1,77 mL) și tetrahidrofuran (1,77 mL) la 0°C a fost tratată cu 1,0 M hidroxid de sodiu în apă (1,60 mL, 1,60 mmol) în picătură și agitată la RT timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, diluat cu 1,0 M HCl (2,13 mL, 2,13 mmol), apă (15 mL), și saramură (15 mL), și extras cu acetat de etil (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (0,247 g, 97,2%) ca solid alb care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 477,1; Găsit: 477,1.

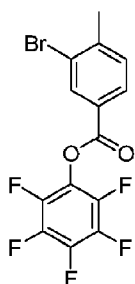
**Etapa 2. 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N,2,2-trimetilbutanamidă**

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 76, Etapa 2, utilizând acidul 3-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoic în loc de acidul 2-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilic ca materie primă. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). LCMS pentru C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 490,1; Găsit: 490,1.

**Exemplul 264. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**



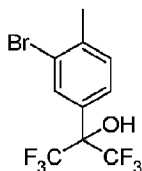
**Etapa 1. 3-Bromo-4-metilbenzoat de perfluorofenil**



O soluție de acid 3-bromo-4-metilbenzoic (0,750 g, 3,49 mmol) [blocuri-combi, CA-5008] în tetrahidrofuran (12,9 mL) a fost tratată cu 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (0,719 g, 3,91 mmol) urmată de

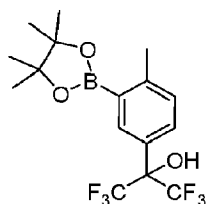
N,N'-diciclohexilcarbodiimidă (0,813 g, 3,94 mmol) și agitată la RT timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta solidele care au fost spălate cu tetrahidrofuran. Filtratul a fost concentrat la un solid arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% - 30%) a dat produsul dorit (1,29 g, 97,0%) ca solid arămiu. LCMS pentru  $C_{14}H_7BrF_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 381,0, 383,0; Găsit: 380,9, 382,9.

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



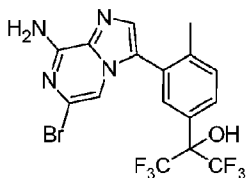
O soluție de 3-bromo-4-metilbenzoat de perfluorofenil (0,737 g, 1,93 mmol) în toluen (9,67 mL) la 0°C a fost tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (2,00 mL, 13,5 mmol) urmată de 1,0 M fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (0,677 mL, 0,677 mmol) și agitată la RT timp de 17 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu clorură de amoniu saturată (20 mL) și extras cu acetat de etil (40 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un solid uleios arămiu. Solidul uleios a fost dizolvat în tetrahidrofuran (9,67 mL), tratat cu 6,0 M HCl (4,83 mL, 29,0 mmol), și agitat timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu acetat de etil (50 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un solid uleios arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând MTBE în hexani (0% - 50%) a dat produsul dorit (578 mg, 88,7%) ca ulei galben. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

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



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, Etapa 2, utilizând 2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{16}H_{20}BF_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,1; Găsit: 385,1.

**Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 28, Etapa 2, utilizând 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol în loc de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 469,0, 471,0; Găsit: 469,0, 471,0.

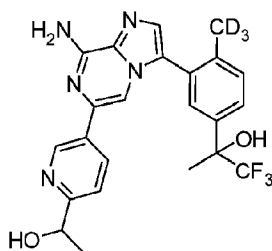
**Etapa 5. 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 10 utilizând 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol în loc de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol și 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol în loc de acid (2-(hidroximetil)piridin-4-il)boronic ca materii prime. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz,

1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{20}H_{17}F_6N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 471,1$ ; Găsit: 471,1.

**Exemplul 267.** 2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

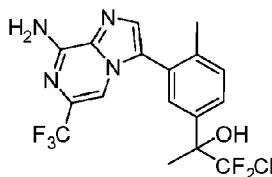
5



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 10 utilizând 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (din Exemplul 81, Etapa 6) în loc de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol și acid (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)boronic (izomer singur din Exemplul 136, Etapa 2) în loc de acid (2-(hidroximetil)piridin-4-il)boronic ca materii prime. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,19 (dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,53 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,37 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). LCMS pentru  $C_{23}H_{20}D_3F_3N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 461,2$ ; Găsit: 461,2.

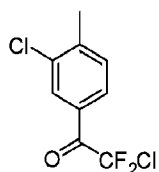
15

**Exemplul 268.** 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol



20

**Etapa 1.** 2-Cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-onă



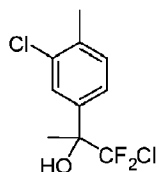
25

O soluție de 2-cloro-4-iodo-1-metilbenzen (0,561 g, 2,22 mmol) în dietil eter (4,94 mL) la -78°C a fost tratată cu butyllitium (2,5 M în hexani) (0,933 mL, 2,33 mmol) și agitată la -78°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu clorodifluoroacetat de etil (0,338 mL, 2,67 mmol), încălzit încet până la 0°C, și agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de clorură de amoniu la 0°C și diluat cu dietil eter și apă. Stratul organic a fost separat și spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (0,45 g, 84,7%) ca ulei galben care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru  $C_9H_7Cl_2F_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 239,0, 241,0$ ; Găsit: 239,0, 241,0.

30

**Etapa 2.** 1-Cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

35

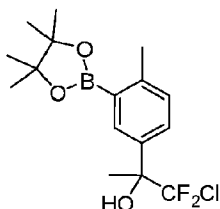


40

La o soluție de 2-cloro-1-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-onă (0,598 g, 2,50 mmol) în tetrahidrofuran (10,0 mL) la 0°C s-a adăugat bromură de metilmagneziu (3,0 M în dietil eter) (1,67 mL, 5,00 mmol) în picătură și s-a agitat la 0°C timp de 1 oră. Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și

stins cu clorură de amoniu saturată (30 mL) în picătură. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (20 mL) pentru a dizolva toate solidele și extras cu dietil eter (100 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un ulei arămiu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând dietil eter în hexani (0% - 50%) a dat produsul dorit (465 mg, 72,9%) ca ulei incolor. LCMS pentru  $C_{10}H_9Cl_2F_2$  ( $M-OH$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 237,0, 239,0; Găsit: 237,1, 238,9.

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



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 61, Etapa 3, utilizând 1-cloro-2-(3-cloro-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol în loc de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 347,1; Găsit: 347,1.

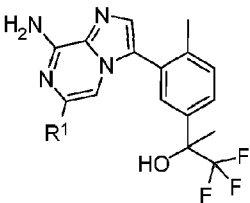
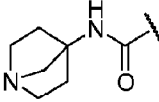
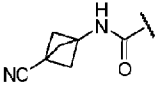
**Etapa 4. 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol**

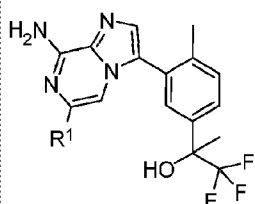
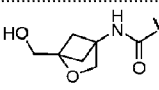
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, Etapa 7, utilizând 3-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amină în loc de 7-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amină și 1-cloro-1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol în loc de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol ca materii prime. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). LCMS pentru  $C_{17}H_{15}ClF_5N_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 421,0; Găsit: 421,0.

**Exemple 277-279.**

Exemplele 277-279 au fost sintetizate în conformitate cu proceduri analoage cu cele din Exemplul 283 (Metoda B). Datele sunt listate în Tabelul 21.

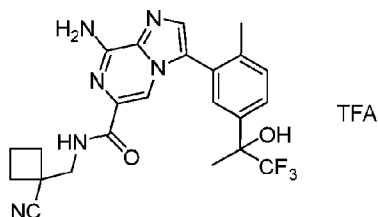
**Tabelul 21.**

|  |                                                                                                                                                                       |                                                                                     |        |                         |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                                                                                                                                                  | R <sup>1</sup>                                                                      | Metoda | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                        |
| 277                                                                                 | Sare de trifluoroacetat de 8-amino-N-(1-azabicyclo[2,2,1]hepta n-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă  |  | B      | 475,1                   |                                                                                    |
| 278                                                                                 | Sare de trifluoroacetat de 8-amino-N-(3-cianobicyclo[1,1,1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă |  | B      | 471,1                   |                                                                                    |
| 279                                                                                 | Sare de trifluoroacetat de 8-amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2,1,1]hexa n-4-il)-                                                                               |                                                                                     | B      | 492,1                   | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 7,80 - 7,70 (m, |

|  |                                                                                               |                                                                                   |        |                         |                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                          | R <sup>1</sup>                                                                    | Metodă | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                   | 3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă |  |        |                         | 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 2H), 1,81 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H). |

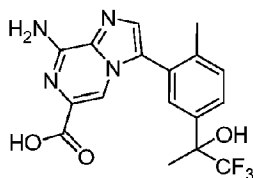
**Exemplul 283.** Sare de trifluoroacetat de 8-amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă

5



**Etapa 1.** Acid 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic

10



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 81, Etapa 8, utilizând 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil în loc de 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil ca materie primă. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 381,1; Găsit: 381,1.

15

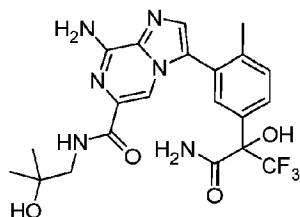
**Etapa 2.** Sare de trifluoroacetat de 8-amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 81, Etapa 9, utilizând acid 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic în loc de acid 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic și 1-(aminometil)ciclobutane-1-carbonitril în loc de 1-amino-2-metilpropan-2-ol ca materii prime. LCMS pentru C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 473,2; Găsit: 473,1.

20

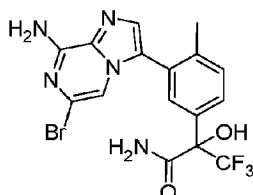
**Exemplul 284.** 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă

25



**Etapa 1.** 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă

5



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 28, Etapa 2, utilizând 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă (Exemplul 82, Etapa 5) în loc de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol ca materie primă. LCMS pentru  $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 444,0, 446,0; Găsit: 444,1, 446,1.

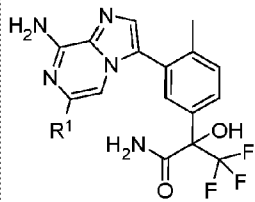
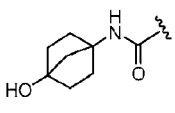
**Etapa 2.** 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă

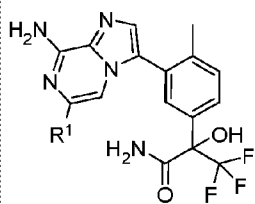
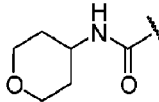
Într-un flacon pentru microunde, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamida (0,010 g, 0,023 mmol) și 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,020 g, 0,23 mmol) au fost dizolvate în 1,4-dioxan (0,375 mL) și tratate cu trietilamină (0,013 mL, 0,090 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu azot timp de 5 min, tratat cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (3,68 mg, 4,50  $\mu$ mol), și degazat cu azot timp de alte 5 min. Fiola a fost acoperită și soluția a fost saturată cu CO prin barbotarea gazului prin subsuprafața de reacție timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la RT, dizolvat în metanol și DI apă, și trecut printr-un filtru de 0,45  $\mu$ m. Filtratul a fost purificat prin LCMS preparativă (colană XBridge® C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit (6,30 mg, 58,2%) ca solid alb. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,27 - 8,02 (m, 1H), 7,77 (dd,  $J$  = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,66 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (br s, 2H), 3,23 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). LCMS pentru  $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 481,2; Găsit: 481,2.

**Exemple 260 și 285.**

Exemplele **260** și **285** au fost sintetizate în conformitate cu proceduri analoge cu cele prezentate în Exemplul **284**. Datele sunt listate în Tabelul 22.

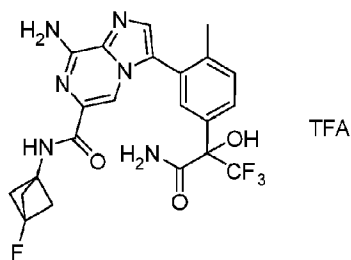
**Tabelul 22.**

|  |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |                         |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                             | Nume                                                                                                                                                                                                     | R <sup>1</sup>                                                                      | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                                                       |
| <b>260</b>                                                                          | Sare de trifluoroacetat de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibiciclo[2,2,1]heptan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă (enantiomer singur) |  | 519,2                   | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,12 (br s, 1H), 7,78 (dd, $J$ = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (br s, |

|  |                                                                                                                                                 |                                                                                   |                         |                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr. ex.                                                                           | Nume                                                                                                                                            | R <sup>1</sup>                                                                    | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | Spectre RMN                                                                                                                                    |
|                                                                                   |                                                                                                                                                 |                                                                                   |                         | 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H). |
| 285                                                                               | 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă |  | 493,2                   |                                                                                                                                                |

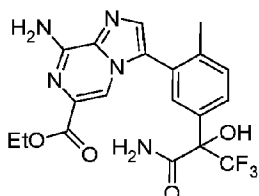
**Exemplul 288. Sare de trifluoroacetat de 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**

5



**Etapa 1. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de etil**

10

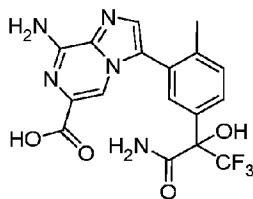


Într-un flacon pentru microunde, 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă (0,233 g, 0,525 mmol) (enantiomer singur) a fost dizolvat în etanol (14,0 mL) și tratat cu trietilamină (0,292 mL, 2,10 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu azot timp de 5 min, tratat cu aduct de diclorometan de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (0,043 g, 0,052 mmol), și degazat cu azot timp de alte 5 min. Fiola a fost acoperită și soluția a fost saturată cu CO prin barbotarea gazului prin subsuprafața de reacție timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la RT, trecut printr-un filtru de 0,45 μm, și clătit cu metanol. Filtratul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 10%) pentru a da produsul dorit (172 mg, 75,1%) ca solid alb. LCMS pentru C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438,1; Găsit: 438,0.

20

**Etapa 2. Acid 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic**

25

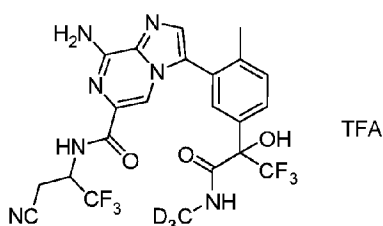


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 81, Etapa 8, utilizând 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de etil în loc de 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil ca materie primă. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 410,1; Găsit: 410,0.

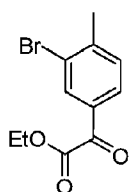
**Etapa 3. 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, TFA**

O fiolă a fost încărcată cu HATU (6,97 mg, 0,018 mmol), acid 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic (0,005 g, 0,012 mmol), și 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-amină, HCl (2,52 mg, 0,018 mmol) urmată de DMF (0,244 mL) și agitată la RT timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost tratat cu trietilamină (5,11 μl, 0,037 mmol) și agitat la RT timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol și apă și purificat prin LCMS preparativă (coloană XBridge® C18, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da produsul dorit (2,20 mg, 29,7%) ca solid alb. LCMS pentru C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 493,2; Găsit: 493,1.

**Exemplul 289. Sare de trifluoroacetat de 8-amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d<sub>3</sub>)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă**

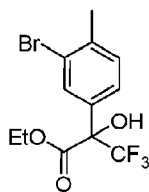


**Etapa 1. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-2-oxoacetat de etil**



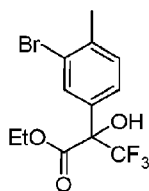
Un balon cu fund rotund conținând 2-oxo-2-(p-tolil)acetat de etil (4,26 g, 22,16 mmol) [Oakwood 023031] a fost răcit la 0°C și tratat încet cu acid sulfuric (11,8 mL, 222 mmol). Amestecul de reacție a fost menținut la 0°C, tratat cu N-bromosuccinimidă (4,14 g, 23,3 mmol) în porții, și agitat la 0°C timp de 1 oră. Un amestec de apă (25 mL) și MTBE (25 mL) a fost răcit la 0°C. Amestecul de reacție a fost adăugat încet la amestecul de apă/MTBE. Stratul apos a fost separat și reextras cu MTBE. Straturile organice combinate au fost spălate cu 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei galben deschis. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 20%) a dat produsul dorit (5,71 g, 95,0%) ca ulei galben deschis. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 2. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propanoat de etil**



O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-2-oxoacetat de etil (4,75 g, 17,5 mmol) în tetrahidrofuran (35,0 mL) a fost tratată cu trimetil(trifluorometil)silan (3,63 mL, 24,5 mmol) urmată de carbonat de cesiu (2,85 g, 8,76 mmol) și agitată la 20°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta carbonatul de cesiu. Filtratul a fost concentrat la un ulei care a fost plasat sub vid timp de 1 oră. Uleiul brut a fost diluat cu tetrahidrofuran (35,0 mL), tratat cu 1,0 M fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (1,75 mL, 1,75 mmol) și apă (4,10 mL), și agitat la 20°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2x). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate pentru a da un ulei galben deschis. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 20%) a dat produsul dorit (5,90 g, 98,7%) ca ulei galben deschis. LCMS pentru  $C_{12}H_{13}BrF_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 341,0, 343,0; Găsit: 341,0,343,0.

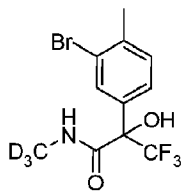
**Etapa 3. Primul enantiomer de eluare al 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoatului de etil**



Amestecul racemic al 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoatului de etil a fost separat prin HPLC chirală preparativă (Fenomenex Lux Amylose-1 [21,2x250mm, 5 micron], eluând cu 10% etanol în hexani, la debit de 20 mL/min, încărcare ~ 81 mg în 1 mL etanol). Primul enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 5,1 min. Al doilea enantiomer care a eluat a avut un timp de retenție de 6,5 min.

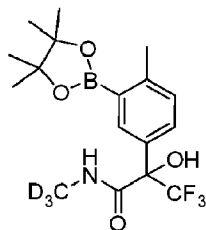
**Maximul 1:**  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 4,31 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,37 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 4. 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3) propanamidă**



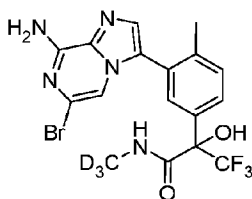
O soluție de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoat de etil (1,50 g, 4,40 mmol) (primul enantiomer care a eluat din etapa 3) și clorhidratul de metan- $d_3$ -amină (1,55 g, 22,0 mmol) în tetrahidrofuran (36,6 mL) a fost tratată cu trietilamină (6,12 mL, 44,0 mmol) și răcită la 0°C. Amestecul de reacție a fost tratat cu 2,0 M trimetilaluminiiu în toluen (11,0 mL, 22,0 mmol) peste 5 min, agitat la RT timp de 2 ore și apoi la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la RT și diluat cu HCl 1N (150 mL) care a fost răcit într-o baie cu gheață. Amestecul de reacție a fost încălzit la RT și extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu apos saturat și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate la un ulei galben pal. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând metanol în diclorometan (0% - 10%) a dat produsul dorit (1,46 g, 98,7%) ca ulei incolor. LCMS pentru  $C_{11}H_9D_3BrF_3NO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 329,0, 331,0; Găsit: 329,1, 331,1.

**Etapa 5. 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d3)-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă**



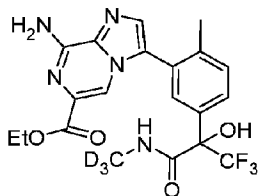
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, Etapa 5, utilizând 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d<sub>3</sub>)propanamidă în loc de 2-(3-bromo-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanamidă ca materie primă. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>D<sub>3</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 377,2; Găsit: 377,1.

**Etapa 6.** 2-(3-(8-Amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d<sub>3</sub>)propanamidă



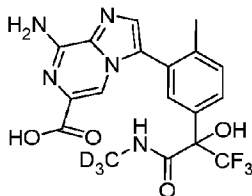
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 28, Etapa 2, utilizând 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d<sub>3</sub>)-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamidă în loc de 1,1-difluoro-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol ca materie primă. LCMS pentru C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>D<sub>3</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 461,1, 463,1; Găsit: 461,0, 463,0.

**Etapa 7.** 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d<sub>3</sub>)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de etil



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 288, Etapa 1, utilizând 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(metil-d<sub>3</sub>)propanamidă în loc de 2-(3-(8-amino-6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanamidă ca materie primă. LCMS pentru C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 455,2; Găsit: 455,1.

**Etapa 8.** Acid 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d<sub>3</sub>)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 81, Etapa 8, utilizând 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d<sub>3</sub>)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de etil în loc de 8-amino-3-(2-(metil-d<sub>3</sub>)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil ca materie primă. LCMS pentru C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,1; Găsit: 427,2.

**Etapa 9.** 8-Amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d<sub>3</sub>)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă, TFA

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 288, Etapa 3, utilizând acidul 8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d3)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilic în loc de acid 8-amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo [1,2-a]pirazin-6-carboxilic și 3-amino-4,4,4-trifluorobutanenitril în loc de clorhidrat de 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-amină ca materii prime. LCMS pentru  $C_{22}H_{17}D_3F_6N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 547,2; Găsit: 547,2.

#### Exemplul A. Test ELISA THP-1 RPS6

Pentru a măsura Proteina Ribozomală Fosforilată S6 (RPS6) în lizatele celulare, celulele THP-1 (leucemie monocitară acută umană) sunt cumpărate de la ATCC (Manassas, VA) și menținute în RPMI cu 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Pentru test, celulele THP-1 sunt înfometate de ser peste noapte în RPMI, apoi placcate în RPMI ( $2 \times 10^5$  celule/godeu în 90  $\mu$ L) în plăci tratate cu cultură de țesut, cu fund plat, cu 96 de godeuri (Corning, Corning, NY), în prezența sau absența intervalului de concentrație al compușilor testați. Plăcile acoperite sunt incubate timp de 2 ore la 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, apoi tratate cu sau fără 10 nM MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA) timp de 15 minute la 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Plăcile sunt centrifugate la 1600 RPM și supernatanții sunt îndepărtați. Celulele sunt lizate în tampon de lizare (Cell Signaling, Danvers, MA) cu inhibitor de protează (Calbiochem/EMD, Germania), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) timp de 30 min pe gheață umedă. Lizatele celulare sunt congelate la -80°C înainte de testare. Lizatele sunt testate în ELISA Fosfo-RPS6 uman/de șoarece/de șobolan (R&D Systems, Inc. Minn, MN). Placa este măsurată utilizând un cititor de microplacă (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) setat la 450 nm cu o corecție a lungimii de undă de 540. Determinarea IC<sub>50</sub> este efectuată prin ajustarea curbei de inhibare procentuală a inhibitorului versus log din concentrația inhibitoare utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

#### Exemplul B. Test de proximitate de scintilație a PI3K- $\gamma$

##### Materiale

[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (10 mCi/mL) și perlele de scintilație din aglutinină din germeni de grâu (WGA) YSi SPA au fost cumpărate de la Perkin-Elmer (Waltham, MA). Substratul de kinază lipidă, D-myo-Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, 3-O-fosfo legate (PIP<sub>2</sub>), CAS 204858-53-7, au fost cumpărate de la Echelon Biosciences (Sare Lake City, UT). Proteina umană recombinantă PI3K $\gamma$  (p110 $\gamma$ ) a fost cumpărată de la Life technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl<sub>2</sub>, DTT, EDTA, MOPS și CHAPS au fost cumpărate de la Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Reacția kinază a fost efectuată într-o placă albă din polistiren cu 384 de godeuri Greiner Bio de la Thermo Fisher Scientific într-un volum final de 25  $\mu$ L. Inhibitori au fost mai întâi diluați serial în DMSO și adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrație finală de DMSO în test a fost 2%. Testul PI3K $\gamma$  a fost efectuat la temperatura camerei în 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM DTT și CHAPS 0,03%. Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea de ATP, amestecul final de reacție a constat din 20  $\mu$ M PIP<sub>2</sub>, 2  $\mu$ M ATP, 0,5  $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P] ATP, 13 nM PI3K $\gamma$ . Reacții au fost incubate timp de 120 min și oprite prin adăugarea de 40  $\mu$ L perle suspendate SPA în tampon de stingere: 163 mM fosfat de potasiu pH 7,8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. Concentrația finală de perle SPA este 1,0 mg/mL. După etanșarea plăcilor, plăcile au fost agitate peste noapte la temperatura camerei și centrifugate la 1500 rpm timp de 10 min, radioactivitatea produsului a fost determinată prin contorizarea scintilației pe Topcount (Perkin-Elmer). Determinarea IC<sub>50</sub> a fost efectuată prin ajustarea curbei procentuale a activității de control a solventului versus log din concentrația inhibitoare utilizând software-ul GraphPad Prism 6.0.

#### Exemplul C. Test de proximitate de scintilație a PI3K $\delta$

##### Materiale

[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (10 mCi/mL) și perlele de scintilație din aglutinină din germeni de grâu (WGA) YSi SPA au fost cumpărate de la Perkin-Elmer (Waltham, MA). Substratul kinază lipidă, D-myo-Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, 3-O-fosfo legate (PIP<sub>2</sub>), CAS 204858-53-7, au fost cumpărate de la Echelon Biosciences (Sare Lake City, UT). Proteina umană recombinantă PI3K $\delta$  (p110 $\delta$  /p85 $\alpha$ ) a fost cumpărată de la Eurofins (St Charles, MO). ATP, MgCl<sub>2</sub>, DTT, EDTA, MOPS și CHAPS au fost cumpărate de la SigmaAldrich (St. Louis, MO).

Reacția kinază a fost efectuată într-o placă albă din polistiren cu 384 de godeuri, Greiner Bio, de la Thermo Fisher Scientific într-un volum final de 25  $\mu$ L. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în DMSO și adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost 2%. Testul PI3K $\delta$  a fost efectuat la temperatura camerei în 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM DTT și CHAPS 0,03%. Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea de ATP, amestecul final de reacție a constat din 20  $\mu$ M PIP<sub>2</sub>, 2  $\mu$ M ATP, 0,5  $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P] ATP, 3,4 nM PI3K $\delta$ . Reacțiile au fost incubate timp de 120 min și oprite prin adăugarea de 40  $\mu$ L perle suspendate SPA în tampon de stingere: 163 mM fosfat de potasiu pH 7,8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. Concentrația finală de perle SPA este 1,0 mg/mL. După etanșarea plăcilor, plăcile au fost agitate peste noapte la temperatura camerei și centrifugate la 1500 rpm timp de 10 min, radioactivitatea produsului a fost determinată prin

contorizarea scintilației pe Topcount (PerkinElmer). Determinarea IC<sub>50</sub> a fost efectuată prin ajustarea curbei procentuale a activității de control a solventului versus log din concentrația inhibitoare utilizând software-ul GraphPad Prism 6.0.

Compușii din Exemple au fost testați în testele descrise în Exemplele A, B și C, și s-au găsit ca având valorile IC<sub>50</sub> prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23.

| Ex. nr. | PI3K $\gamma$<br>(nM) | IC <sub>50</sub> | PI3K $\delta$ IC <sub>50</sub> (nM) | PI3K $\gamma$ _THP1_RPS6_ELISA IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1       | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 2       | +                     |                  | +++                                 | ###                                                  |
| 3       | +                     |                  | +++                                 | -                                                    |
| 4       | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 5       | +                     |                  | ++                                  | ###                                                  |
| 6       | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 7       | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 8       | +                     |                  | +++                                 | ###                                                  |
| 9       | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 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      | +                     |                  | +                                   | ##                                                   |

| Ex. nr. | PI3K $\gamma$<br>(nM) | IC <sub>50</sub> | PI3K $\delta$ IC <sub>50</sub> (nM) | PI3K $\gamma$ _THP1_RPS6_ELISA IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 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      | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |

| Ex. nr. | PI3K $\gamma$<br>(nM) | IC <sub>50</sub> | PI3K $\delta$ IC <sub>50</sub> (nM) | PI3K $\gamma$ _THP1_RPS6_ELISA IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 77      | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 78      | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 79      | +                     |                  | +++                                 | ##                                                   |
| 80      | +                     |                  | +++                                 | -                                                    |
| 81      | +                     |                  | +                                   | ##                                                   |
| 82      | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 83      | +                     |                  | ++                                  | #                                                    |
| 84      | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 85      | +                     |                  | +++                                 | ##                                                   |
| 86      | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 87      | +                     |                  | +                                   | ##                                                   |
| 88      | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 89      | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 100     | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 106     | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 108     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 112     | +                     |                  | +++                                 | ###                                                  |
| 117     | +                     |                  | +++                                 | ####                                                 |
| 118     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 120     | +                     |                  | ++                                  | ####                                                 |
| 128     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 129     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 136     | +                     |                  | ++                                  | #                                                    |
| 162     | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 169     | ++                    |                  | +++                                 | -                                                    |
| 173     | ++                    |                  | +++                                 | -                                                    |
| 207     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 208     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 211     | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 212     | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 214     | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 221     | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 224     | ++                    |                  | +++                                 | -                                                    |
| 233     | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 235     | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 253     | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 255     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 260     | +                     |                  | ++                                  | ###                                                  |
| 262     | +                     |                  | ++                                  | ####                                                 |
| 264     | +                     |                  | +                                   | #                                                    |

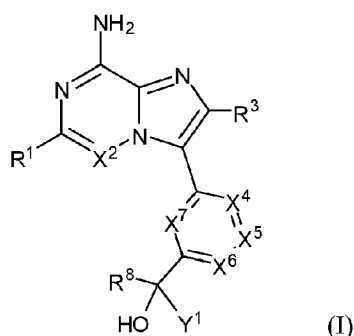
| Ex. nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PI3K $\gamma$<br>(nM) | IC <sub>50</sub> | PI3K $\delta$ IC <sub>50</sub> (nM) | PI3K $\gamma$ _THP1_RPS6_ELISA IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 267                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | +                                   | #                                                    |
| 268                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 277                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ++                    |                  | ++                                  | -                                                    |
| 278                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | ++                                  | ##                                                   |
| 279                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | ++                                  | -                                                    |
| 283                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | +                                   | ####                                                 |
| 284                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | ++                                  | #                                                    |
| 285                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | +++                                 | ##                                                   |
| 288                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | ++                                  | #                                                    |
| 289                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +                     |                  | ++                                  | #                                                    |
| + se referă la IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM; ++ se referă la IC <sub>50</sub> ≤ 500 nM; +++ se referă la o IC <sub>50</sub> < 2000 nM;<br>++++ se referă la o IC <sub>50</sub> ≥ 2000 nM.<br># se referă la IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM; ## se referă la IC <sub>50</sub> ≤ 500 nM; ### se referă la IC <sub>50</sub> < 1000 nM;<br>#### se referă la o IC <sub>50</sub> ≥ 1000 nM.<br>- se referă la date nedisponibile. |                       |                  |                                     |                                                      |

## (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2013/104610
- WO-A1-2016/064957
- WO-A1-2016/166239
- WO-A1-2017/223414
- US-A1- 2005 009 832

## (57) Revendicări:

## 1. Un compus cu Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; în care:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>7</sup>;

cu condiția că atunci X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, și X<sup>6</sup> nu sunt toți N;

Y<sup>1</sup> este un haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl, în care haloalchilul este substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți Y<sup>2</sup> selectați în mod independent;

R<sup>1</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NOH)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NCN)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, OS(O)(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>1</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8 substituenți R<sub>b</sub> selectați în mod independent;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

R<sup>8</sup> este selectat dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, NO<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>a</sup>), B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>8</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent;

sau oricare doi substituenți  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$ , împreună cu atomii din inel la care ei sunt atașați formează o grupare aril, cicloalchil, heteroaril, sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^1$  este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil  $C_{1-4}$ , și alcoxi  $C_{1-4}$ ;

fiecare  $Y^2$  este selectat în mod independent dintre OH,  $NO_2$ , CN, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , ciano-alchil  $C_{1-6}$ , HO-alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocicarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;

fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-Alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $NHOR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^i)R^c$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^cR^c$ ,  $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ ,  $B(OR^c)_2$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^b$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $NHOR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $C(=NR^i)R^k$ ,  $C(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ ,  $SF_5$ ,  $-P(O)R^kR^k$ ,  $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ ,  $B(OR^k)_2$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$  ai  $R^c$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

sau doi substituenți  $R^c$ , împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heteroaril sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^d$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6-}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6-}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil

C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, SF<sub>3</sub>, -P(O)R<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)(OR<sup>e</sup>), B(OR<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>e</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>f</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, NHOR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>g</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NOH)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NCN)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)(OR<sup>g</sup>)(OR<sup>g</sup>), B(OR<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>f</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>g</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>g</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>h</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>-, HO-alchil C<sub>1-6</sub>-, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, alcoxi C<sub>1-6</sub>-, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>-, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>-, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>-, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>-, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>-, alcocarbonil C<sub>1-6</sub>-, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>-, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>-, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>-, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>-, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>k</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>q</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>q</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>m</sup>, SR<sup>m</sup>, NHOR<sup>m</sup>, C(O)R<sup>m</sup>, C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(O)OR<sup>m</sup>, OC(O)R<sup>m</sup>, OC(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NHR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)OR<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>m</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NOH)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>C(=NCN)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)R<sup>m</sup>, S(O)NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -P(O)(OR<sup>m</sup>)(OR<sup>m</sup>), B(OR<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-

alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>m</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>m</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>n</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>n</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>o</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NOH)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NCN)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>n</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent; și

fiecare R<sup>o</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>o</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent.

2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X<sup>2</sup> este N sau CH.

3. Compusul conform revendicării 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X<sup>4</sup> este CR<sup>4</sup>.

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>4</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, și haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X<sup>5</sup> este CH.

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X<sup>6</sup> este CR<sup>6</sup>.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>6</sup> este selectat dintre H, D, și halo.

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X<sup>7</sup> este CH.

9. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alcoxi C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>-, CN, OR<sup>a</sup>, și SR<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alcoxi C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub> și haloalcoxi C<sub>1-6</sub> ai R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>h</sup> selectați în mod independent.

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 9, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>1</sup> este selectat dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, haloalchil C<sub>1-6</sub>-, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>-, alchenil C<sub>2-6</sub>-, alchinil C<sub>2-6</sub>-, aril

cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent.

**11.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 10, în care Y<sup>1</sup> este selectat dintre CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CCl<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Y<sup>2</sup>, CCl<sub>2</sub>Y<sup>2</sup>, CFH<sub>2</sub>, CClH<sub>2</sub>, CFHY<sup>2</sup>, CClHY<sup>2</sup>, CF(Y<sup>2</sup>)<sub>2</sub> și CCl(Y<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

**12.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>8</sup> este selectat dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

**13.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>8</sup> este selectat dintre H, alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>9</sup> selectați în mod independent.

**14.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>3</sup> este H.

**15.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 14, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, și R<sup>7</sup> sunt fiecare H.

**16.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 15, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R<sup>a</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>a</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent.

**17.** Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R<sup>b</sup> este selectat în mod independent dintre halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, OR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent.

**18.** Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X<sup>2</sup> este N sau CR<sup>2</sup>;

X<sup>4</sup> este N sau CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> este N sau CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> este N sau CR<sup>6</sup>;

X<sup>7</sup> este N sau CR<sup>7</sup>;

cu condiția că atunci X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, și X<sup>6</sup> nu sunt toți N;

Y<sup>1</sup> este un haloalchil C<sub>1-6</sub>, în care fiecare halogen este selectat dintre F sau Cl;

R<sup>1</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NOH)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NCN)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub> ai R<sup>1</sup> sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>b</sup> selectați în mod independent;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , OH,  $NO_2$ , amino, alchilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )amino, tio, alchiltio  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , alchilsulfonil  $C_{1-6}$ , carbamil, alchilcarbamil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )carbamil, carboxi, alchilcarbonil  $C_{1-6}$ , alcocicarbonil  $C_{1-6}$ , alchilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alchilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonil, alchilaminosulfonil  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alchil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$ , și di(alchil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino, în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^h$  selectați în mod independent;

$R^8$  este selectat dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)R^a$ ,  $C(=NR^i)NR^aR^a$ , și  $S(O)_2NR^aR^a$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^8$  sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

sau  $Y^1$  și  $R^8$ , împreună cu atomul de carbon la care ei sunt atașați, formează o grupare cicloalchil sau heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^9$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^i$  este selectat în mod independent dintre H, CN, OH, alchil  $C_{1-4}$ , și alcoxi  $C_{1-4}$ ;

fiecare  $R^a$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-4}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$  ai  $R^a$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^b$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^b$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $NHOR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^cC(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^i)R^c$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$ , și  $S(O)_2NR^cR^c$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^b$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^d$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^9$  este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^k$ ,  $SR^k$ ,  $NHOR^k$ ,  $C(O)R^k$ ,  $C(O)NR^kR^k$ ,  $C(O)OR^k$ ,  $OC(O)R^k$ ,  $OC(O)NR^kR^k$ ,  $NR^kR^k$ ,  $NR^kC(O)R^k$ ,  $NR^kC(O)OR^k$ ,  $NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $C(=NR^i)R^k$ ,  $C(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ ,  $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ ,  $NR^kS(O)R^k$ ,  $NR^kS(O)_2R^k$ ,  $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $S(O)R^k$ ,  $S(O)NR^kR^k$ ,  $S(O)_2R^k$ , și  $S(O)_2NR^kR^k$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-4}$  ai  $R^9$  este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți  $R^q$  selectați în mod independent;

fiecare  $R^c$  este selectat în mod independent dintre H, D, alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , cicloalchil  $C_{3-10}$ -alchil  $C_{1-6}$ , heteroaril cu 5-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil  $C_{1-6}$ , în care alchil  $C_{1-6}$ , alchenil  $C_{2-6}$ , alchinil  $C_{2-6}$ , haloalchil  $C_{1-6}$ , aril cu 6-10 membri, cicloalchil  $C_{3-10}$ , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10

membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-4</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>- ai R<sup>c</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R<sup>d</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>d</sup> este selectat în mod independent dintre D, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, NHOR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)R<sup>e</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, și S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, în care alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-4</sub>- ai R<sup>d</sup> este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenți R<sup>f</sup> selectați în mod independent;

fiecare R<sup>e</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, fenil, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, heteroaril cu 5-6 membri, heterocicloalchil cu 4-7 membri, fenil-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-7</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-6 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-7 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-;

fiecare R<sup>h</sup> este selectat în mod independent dintre OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, ciano-alchil C<sub>1-6</sub>, HO-alchil C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>, cicloalchil C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alchilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alchiltio C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonil C<sub>1-6</sub>, carbamil, alchilcarbamil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)carbamil, carboxi, alchilcarbonil C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonil C<sub>1-6</sub>, alchilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alchilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonil, alchilaminosulfonil C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonil, aminosulfonilamino, alchilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alchilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, și di(alchil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino; și

fiecare R<sup>k</sup> este selectat în mod independent dintre H, D, alchil C<sub>1-6</sub>, alchenil C<sub>2-6</sub>, alchinil C<sub>2-6</sub>, haloalchil C<sub>1-6</sub>, aril cu 6-10 membri, cicloalchil C<sub>3-10</sub>, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril cu 6-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, cicloalchil C<sub>3-10</sub>-alchil C<sub>1-6</sub>-, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C<sub>1-6</sub>-.

#### 19. Compusul conform revendicării 1, selectat dintre:

- 2-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(3-(4-Aminoimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(3-(8-Amino-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilat de metil;
- 8-Amino-N-metil-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;
- 8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-((3-metilizoxazol-5-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;
- 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(3-(8-Amino-6-(2-ciclopropiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 2-(3-(8-Amino-6-(5-metoxitiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol;
- 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-(metilamino)butan-2-ol;
- 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butan-2-ol;
- 3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutan-1,3-diol;
- 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-ciclopropil-2, 2,2-trifluoroetan-1-ol;

1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-fluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d<sub>3</sub>)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1, 1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

3-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluorobenzamidă;

2-(3-(8-Amino-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(3-metilizoxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluorobutan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(4-Amino-2-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluoro-4-metilfenil)-1, 1, 1-trifluoropropan-2-ol;

2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-fluorofenil)-1, 1, 1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;  
 2-(5-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ol;  
 1-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-2-fluorociclopentan-1-ol; și  
 8-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

**20. Compusul conform revendicării 1, selectat dintre:**

1-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-carbonitril;  
 1-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piperidin-4-ol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiloxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(2-metiltiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(oxazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol;  
 2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropan-1,2-diol;  
 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropan-1-carboxilat de metil;  
 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilciclopropan-1-carboxamidă;  
 (2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)ciclopropil)(4-metilpiperazin-1-il)metanonă;  
 2-(8-Amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ciclopropan-1-carboxamidă;  
 2-(3-(8-Amino-6-(2-(hidroximetil)ciclopropil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol; și  
 8-Amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

**21. Compusul conform revendicării 1, selectat dintre:**

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclobutilpropannitril;  
 2-(3-(8-Amino-6-(5,6-dihidro-4H-pirol-1,2-b)pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d3)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; și  
 3-(4-(8-Amino-3-(2-(metil-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciclobutane-1-carboxilat de metil;  
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

**22. Compusul conform revendicării 1, selectat dintre:**

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3-difluoro-2-hidroxiopropanamidă;

2-(3-(4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(ciclobutanecarbonil)azetidin-3-il)acetonitril;

2-(3-(8-Amino-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

Acid (4-(8-amino-3-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)boronic;

2-(3-(4-Amino-2-metilimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-metilfenil)-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ol;

Acid ((1S)-(8-Amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamido)(ciclobutil)metil)boronic;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-metilpropanamidă;

Acid 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoic;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(3-metilazetidin-3-il)propanamidă;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-N-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1-difluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(ciclopropiletinil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N,N-dimetilacetamidă;

2-(8-amino-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-morfolinoetanonă;

2-(3-(8-amino-6-(3-(hidroximetil)ciclobutil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)acetamidă;

N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)benzamidă;

N-(2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-fluoroacetamidă;

3-(5-(3-acetamido-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)-8-amino-N-etilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;

2-(4-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluorobutan-2,3-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2,3-diol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă;

3-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N,2,2-trimetilbutanamidă;

2-(3-(8-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(metil-d<sub>3</sub>)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

2-(3-(8-Amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ol;

8-Amino-N-(1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;

8-Amino-N-(3-cianobicyclo[1,1,1]pentan-1-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;

8-Amino-N-(1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo [2,1,1]hexan-4-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-N-((1-cianociclobutil)metil)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(4-hidroxibicyclo[2,2,1]heptan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 8-Amino-3-(5-(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-oxopropan-2-il)-2-metilfenil)-N-(3-fluorobicyclo[1,1,1]pentan-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă; și  
 8-Amino-N-(3-ciano-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3-(2-metil-5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-((metil-d<sub>3</sub>)amino)-3-oxopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamidă;  
 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora.

**23.** Compusul conform revendicării 1, care este 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

**24.** Compusul conform revendicării 1, care este 2-(3-(8-amino-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanamidă.

**25.** O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 24, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic sau purtător.

**26.** Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 25, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări asociate cu expresia anormală sau activitatea kinazei PI3Ky, în care boala sau tulburarea este selectată dintre:

(a) o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă; sau

(b) cancer pulmonar, melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer la uter, cancer renal, cancer gastric, seminom, teratocarcinom, astrocitom, neuroblastom, gliom, sau sarcom; sau

(c) tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwannoma malignă, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcom, cistosarcom filod, dermatofibrosarcom protuberant, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastică a celulei rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extraskeletar, osteosarcom extraskeletar, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiomasarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervului periferic (MPNST), neurofibrosarcom, rhabdomyosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat; sau

(d) leucemie mieloidă acută, leucemie monocitară acută, limfom limfocitar mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută a celulelor T (T-ALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitară granulară mare, neoplasm matur (periferic) al celulei T (PTCL), limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic; sau

(e) leucemie prolimfocitară a celulei T, leucemie limfocitară granulară a celulei T, leucemie agresivă a celulelor NK, micoză fungoidă/sindrom Sezary, limfom celular naplastic mare (tip celulă T), limfom al celulei T de tip enteropatic, leucemie cu celule T la adult/limfom, sau limfom angioimunoblastic al celulei T; sau

(f) ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar; sau

(g) limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule de manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, xenoderma pigmentosum, keratocantom, limfom limfoplasmatic, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenström, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoasă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemie a celulei plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom înăbușit (mielom aka asimptomatic), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari; sau

(h) NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHL agresiv (aNHL).; sau

(i) limfom difuz cu celule B mari de tip celulă B activată (ABC), sau limfom difuz cu celule B mari cu celule B ale centrului germinal (GCB); sau

(j) limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau limfom asemănător cu Burkitt; sau

(k) artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii, rinită alergică, pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală, tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, restenoză, sau ateroscleroză; sau

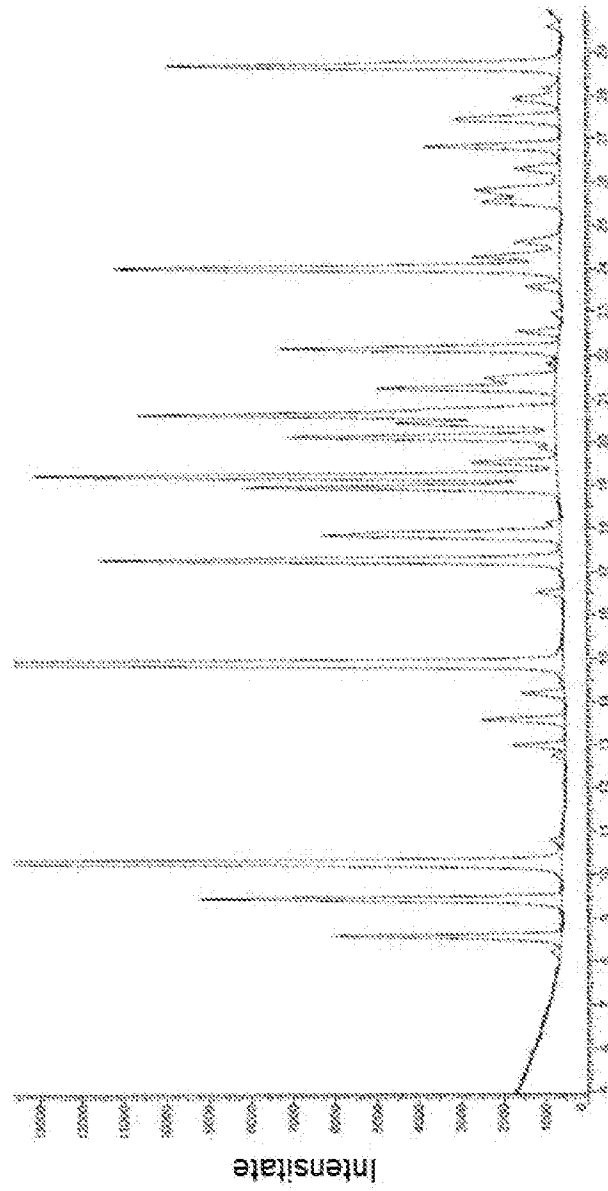
(l) hipertrofie a inimii, disfuncție miocitică cardiacă, sindrom coronar acut, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșită cronică, presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie de reperfuzie, vasoconstricție, anemie, infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angiogeneză, sepsis, boală grefă-versus-gazdă, transplant alogenic sau xenogenic, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă; sau

(m) ITP recidivat sau ITP refractar; sau

(n) boală Behçet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangiită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodosă, sindrom Churg-Strauss, vasculită crioglobulinemică amestecată (indusă de virusul esențial sau al hepatitei C (HCV)), purpura Henoch-Schonlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică (AASV) asociată cu anticorpii citoplasmei anti-neutrofile (ANCA); sau

(o) boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

Forma I XPRF



2 Theta

Figura 1

## Forma I DSC

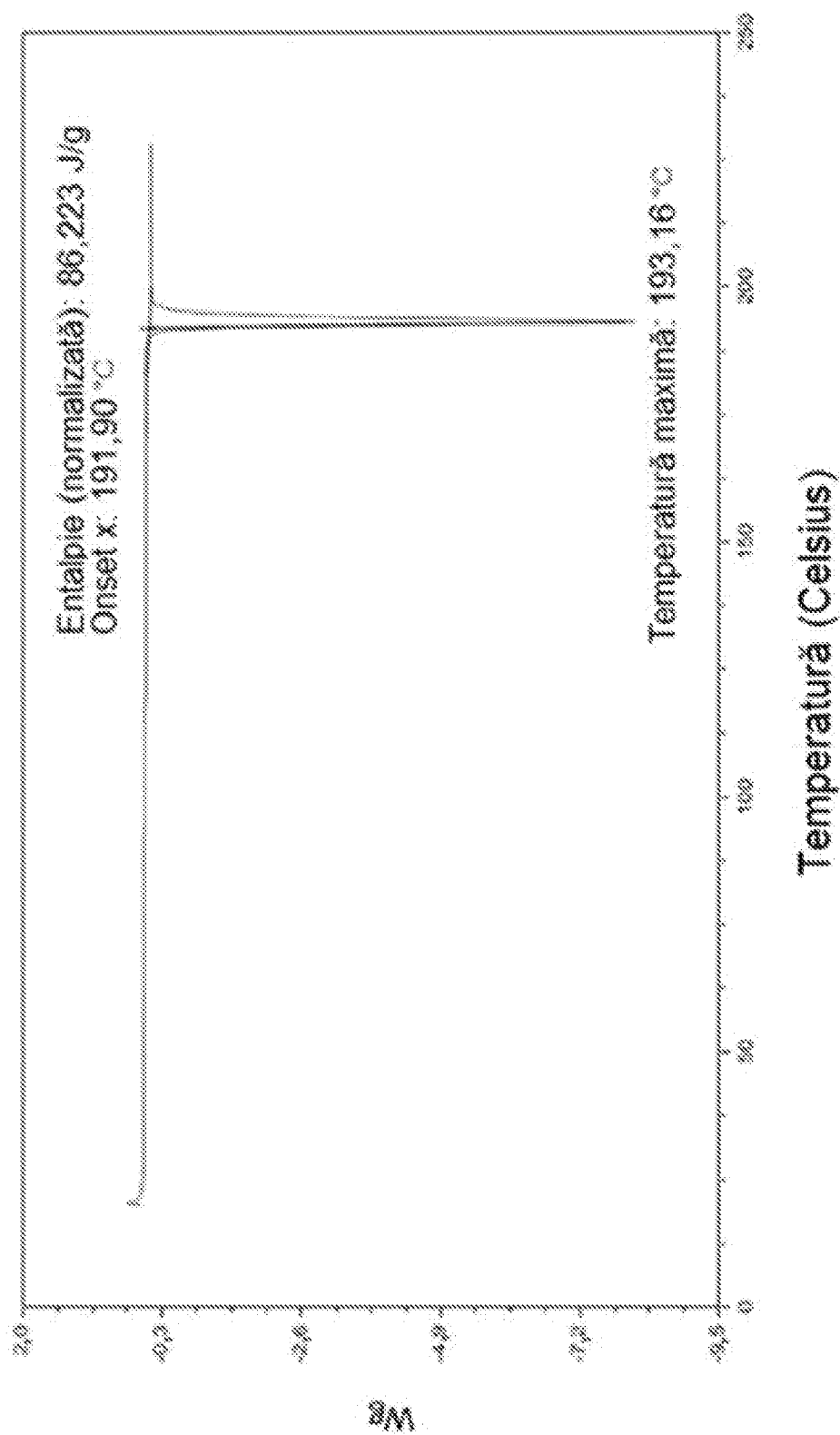


Figura 2

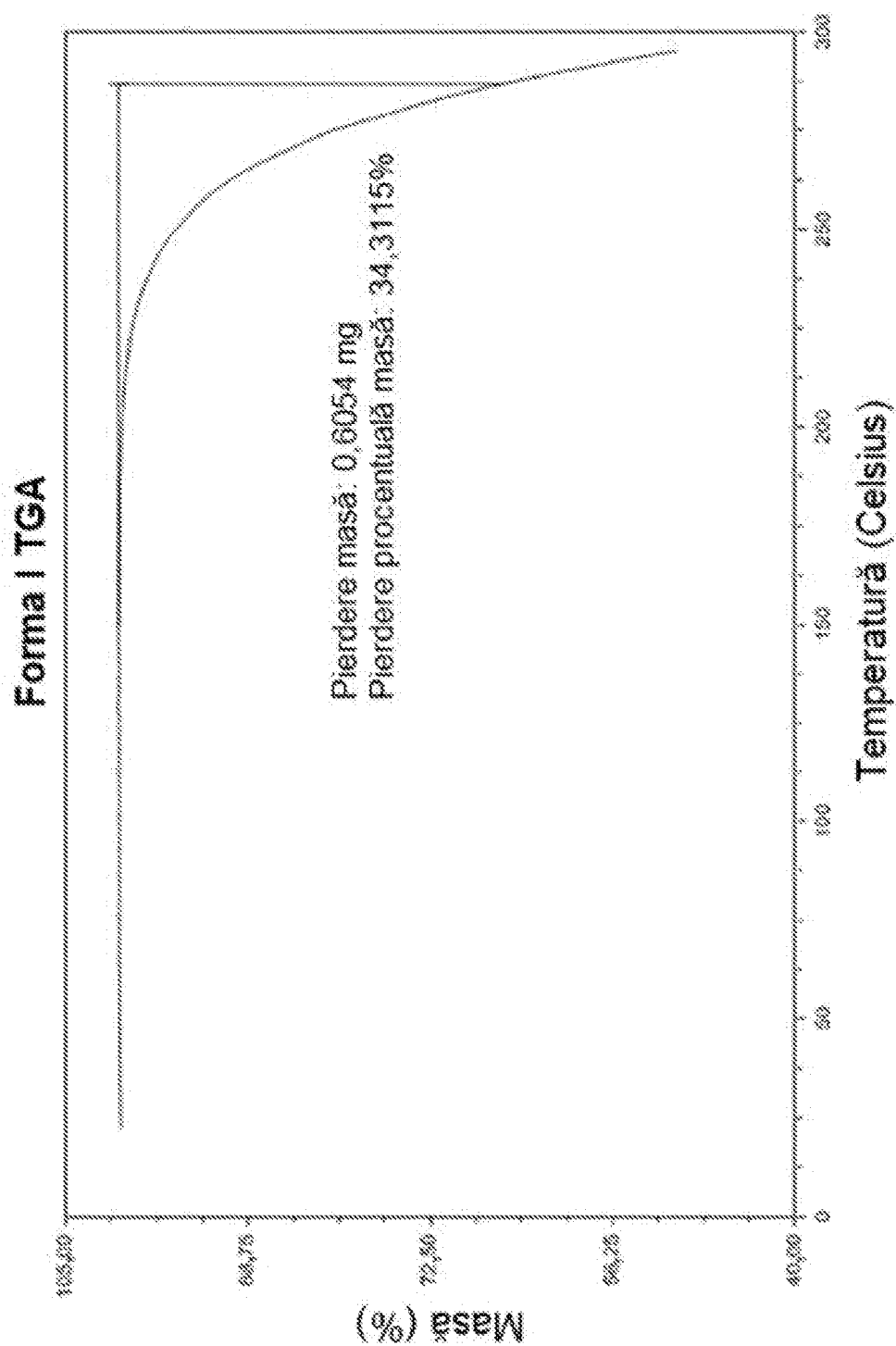
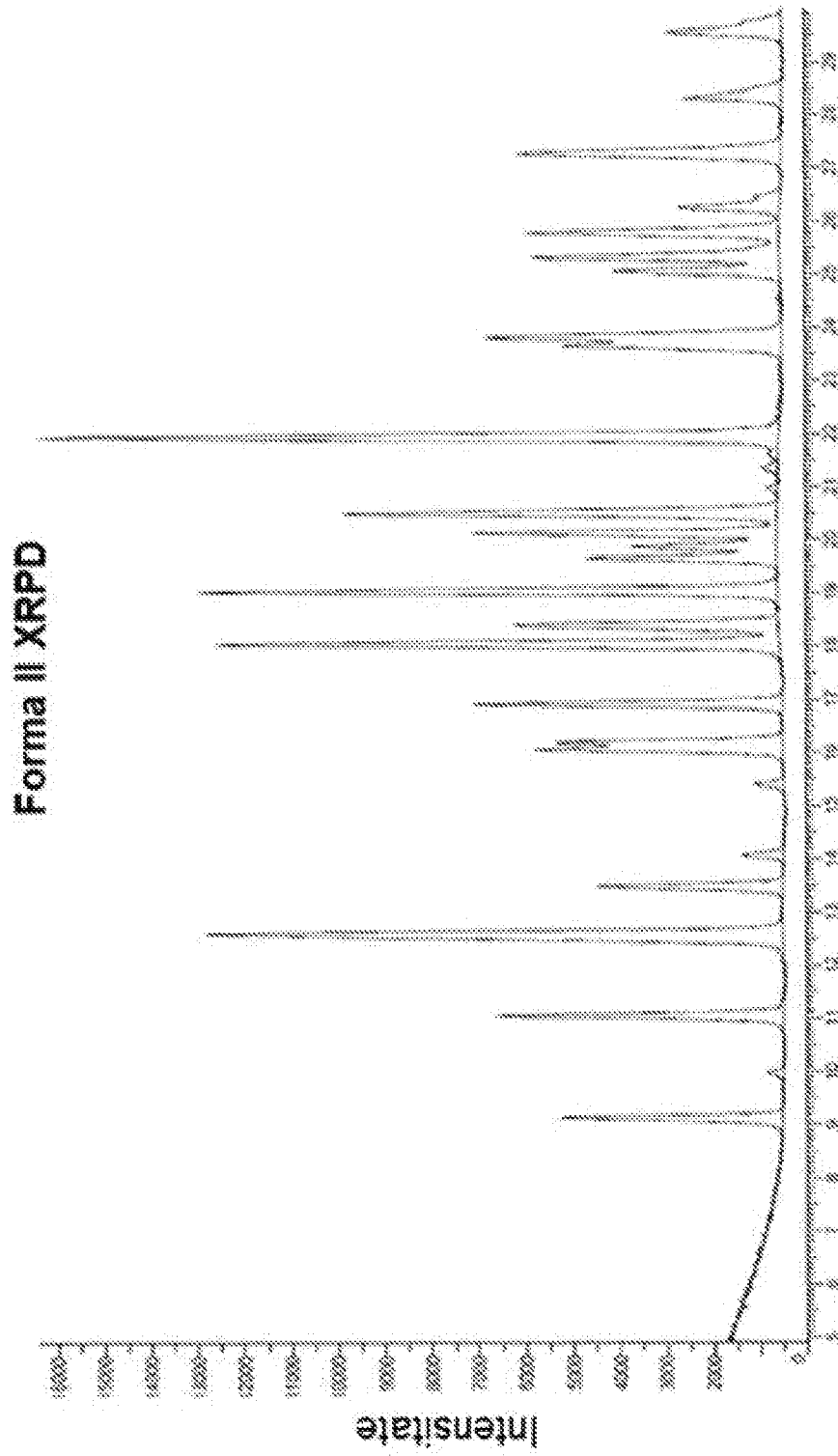


Figura 3



2 Theta  
Figura 4

## Forma II DSC

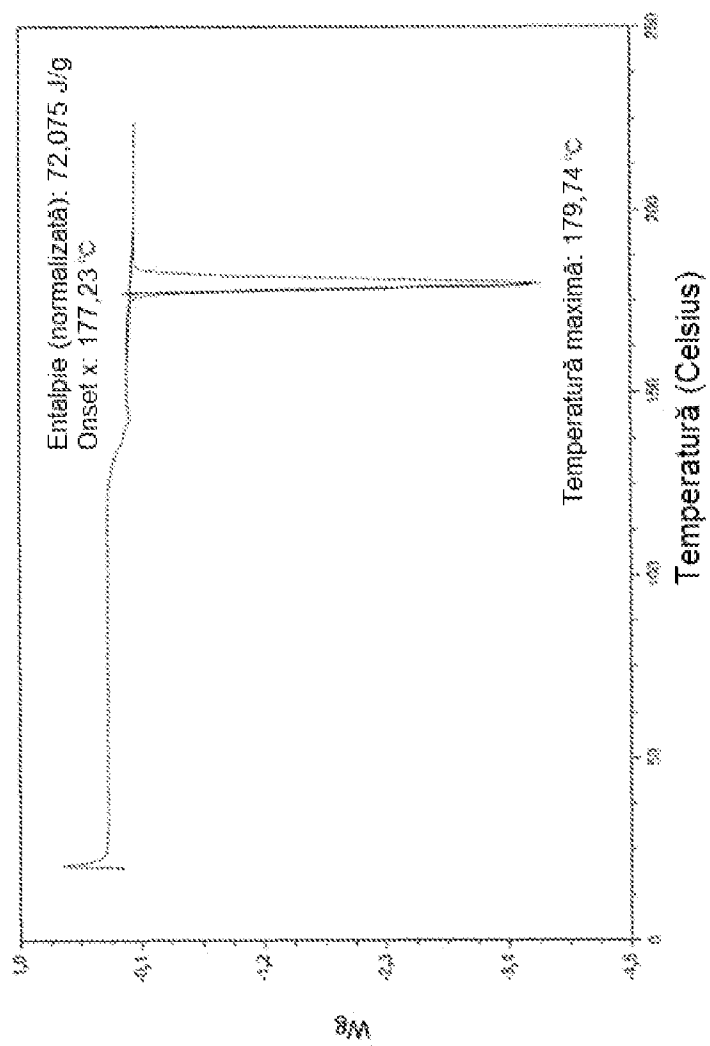
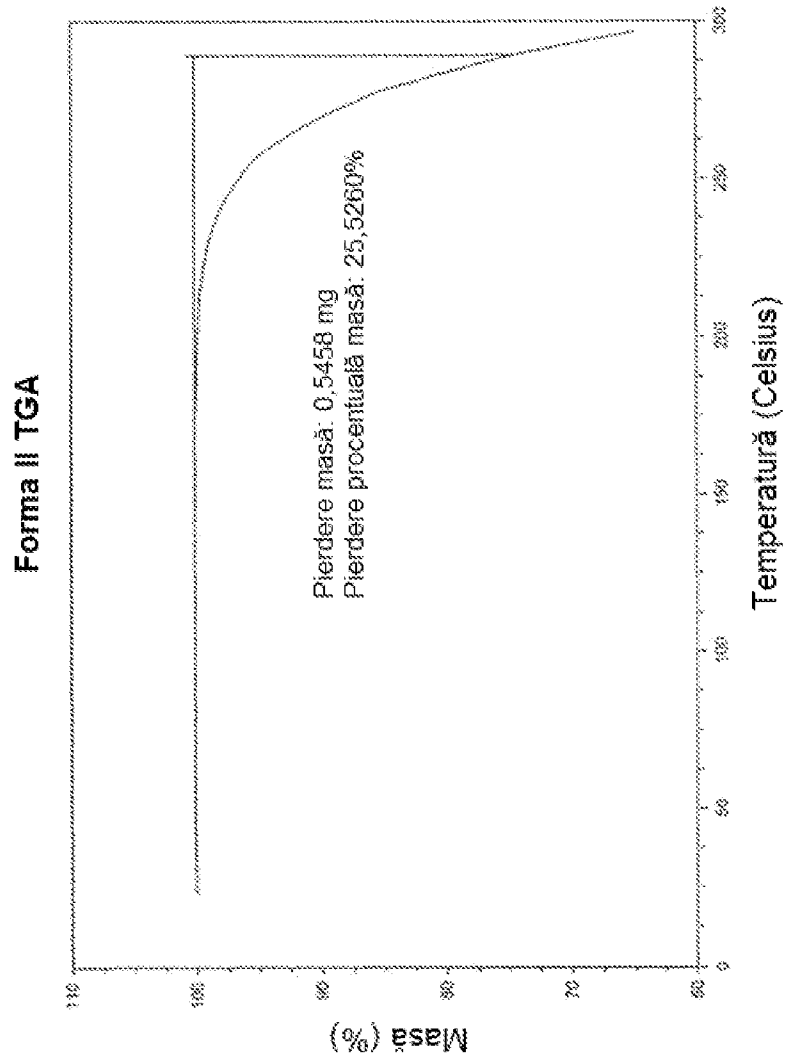
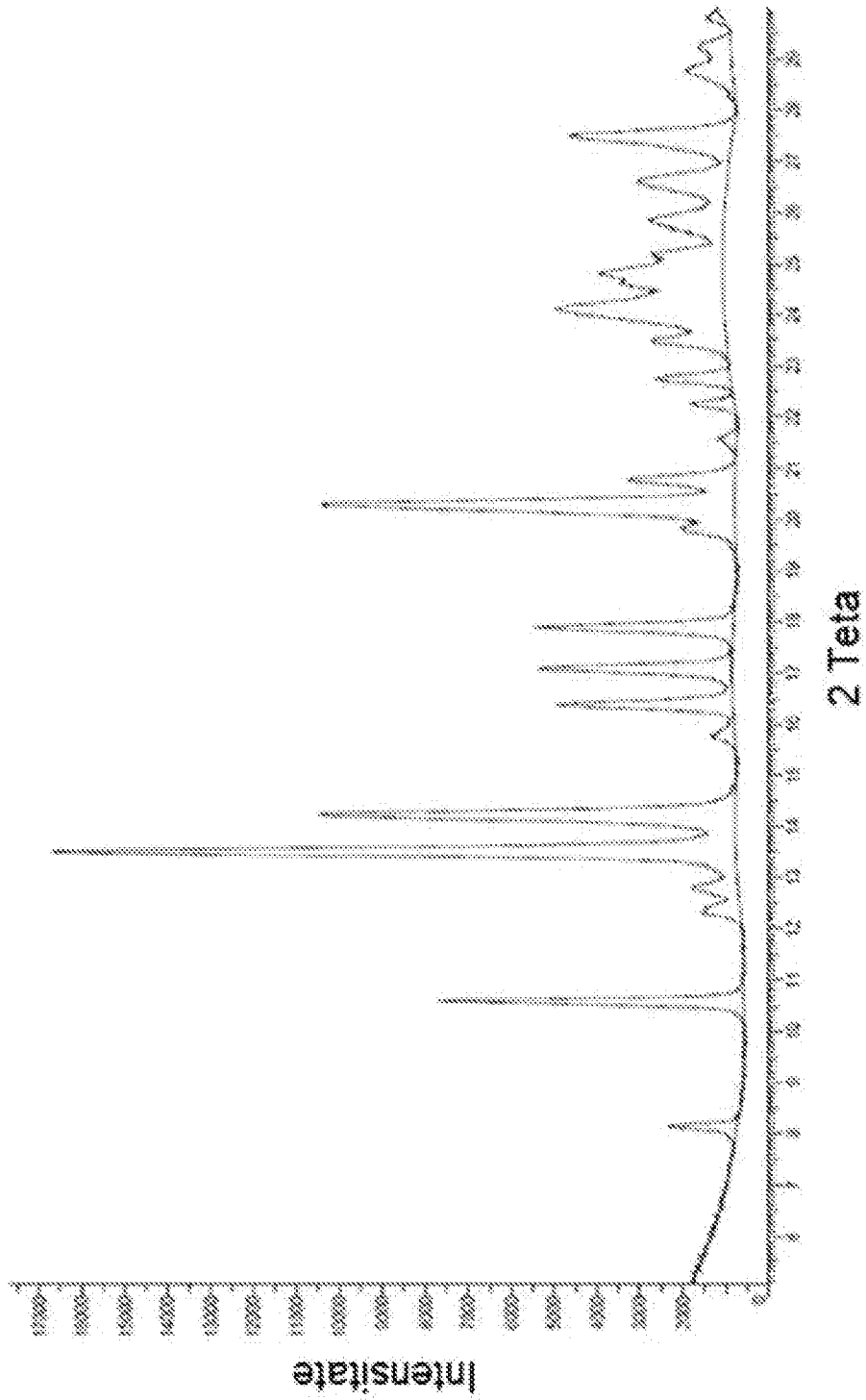
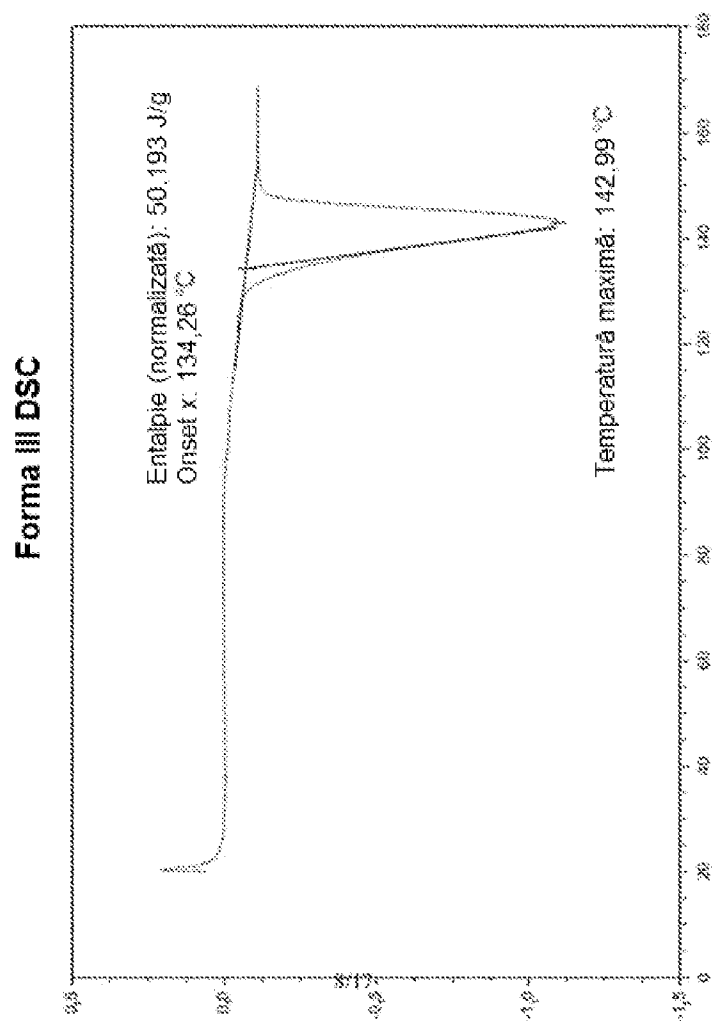


Figura 5

**Figura 6**

**Forma III XRPD****2 Theta****Figura 7**

**Figura 8**

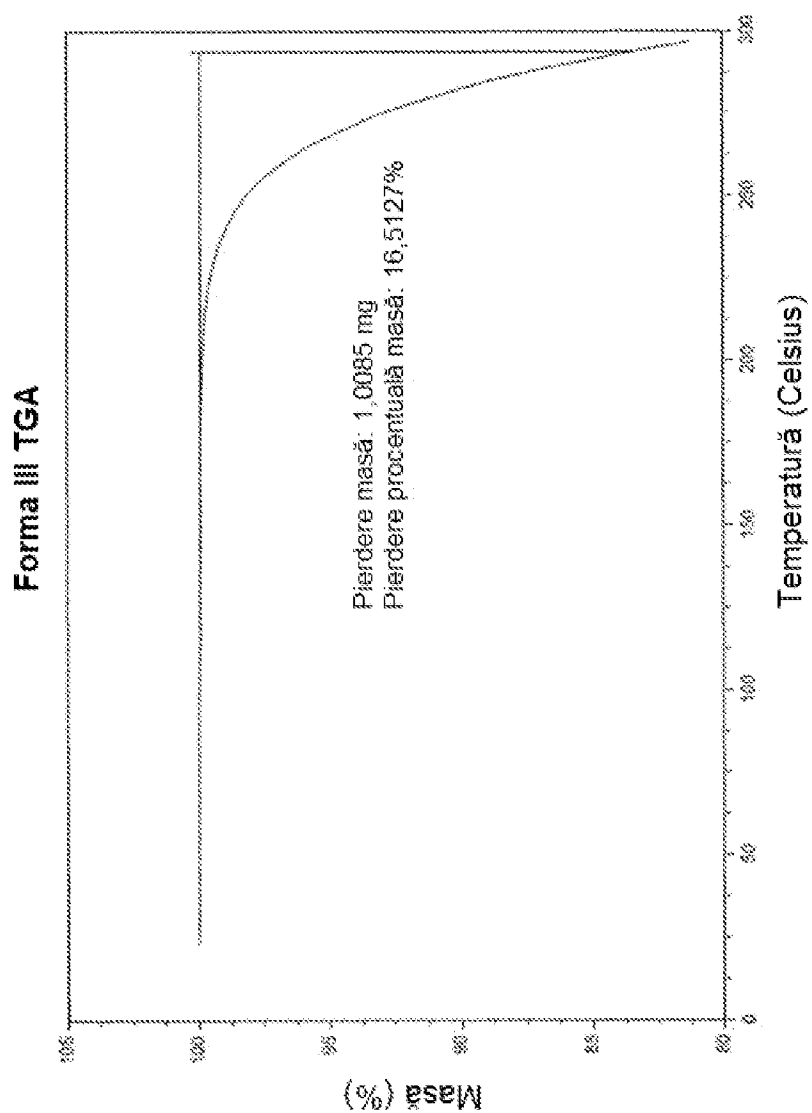
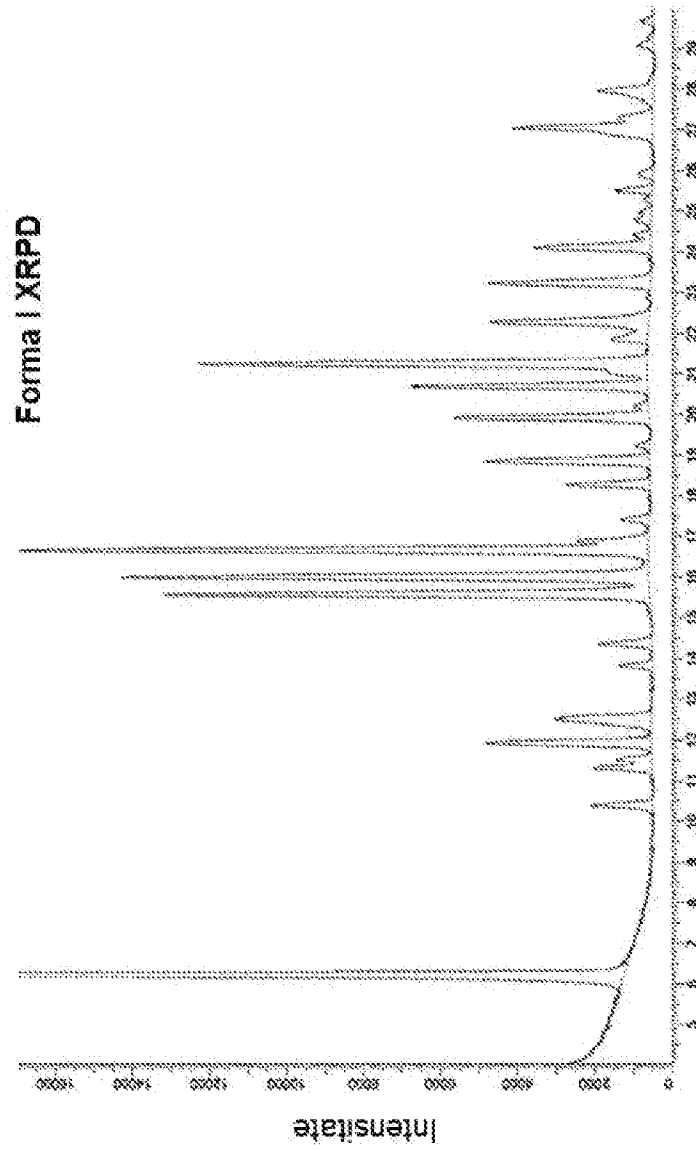
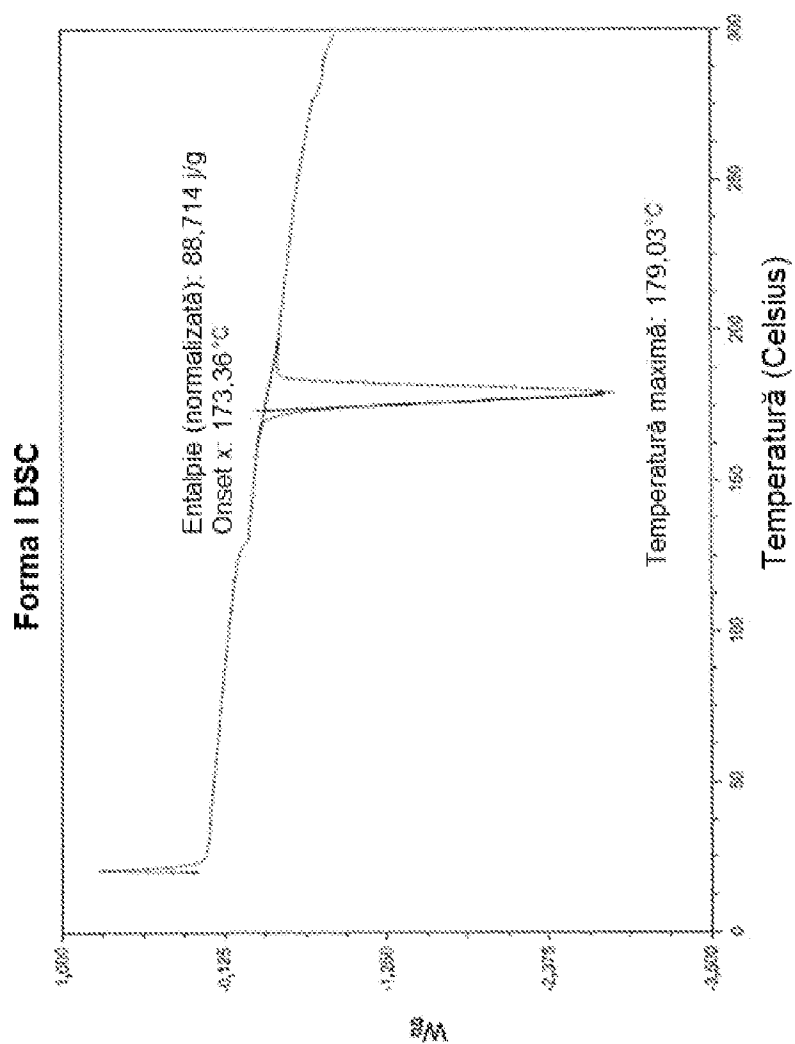


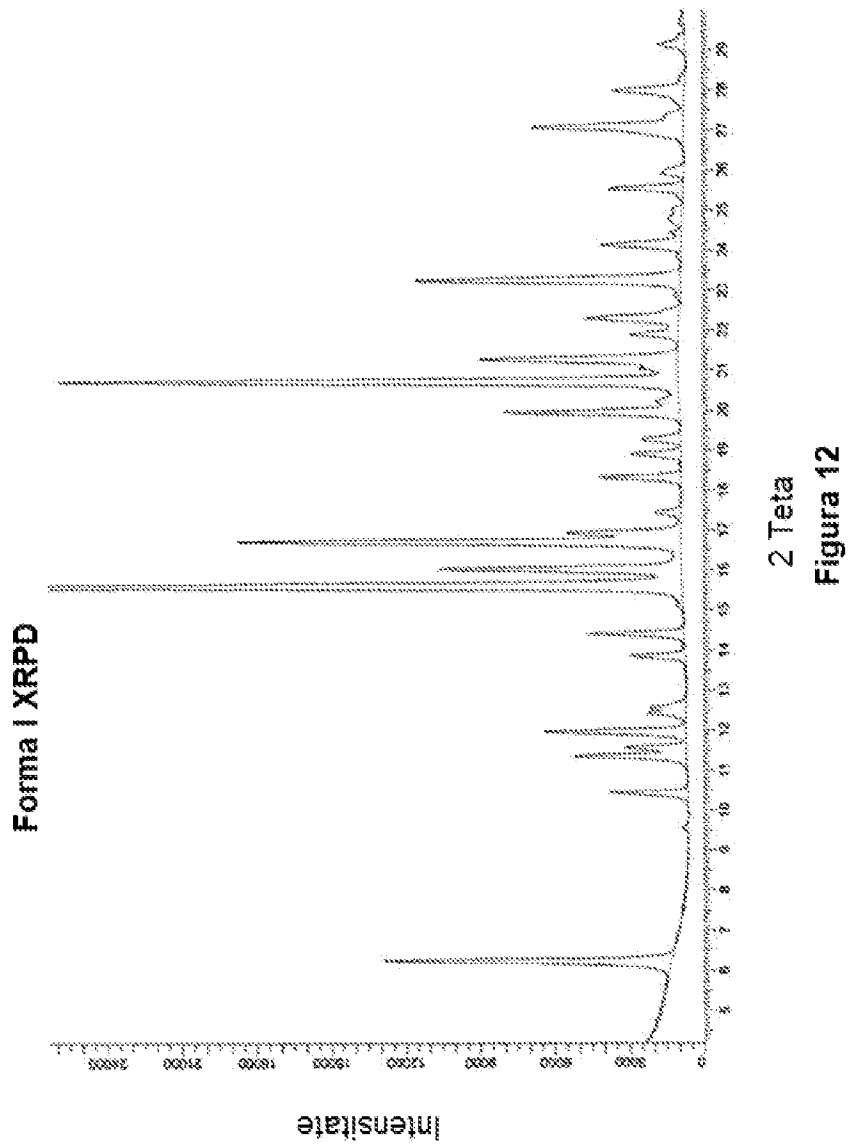
Figura 9



2 Theta

Figura 10

**Figura 11**



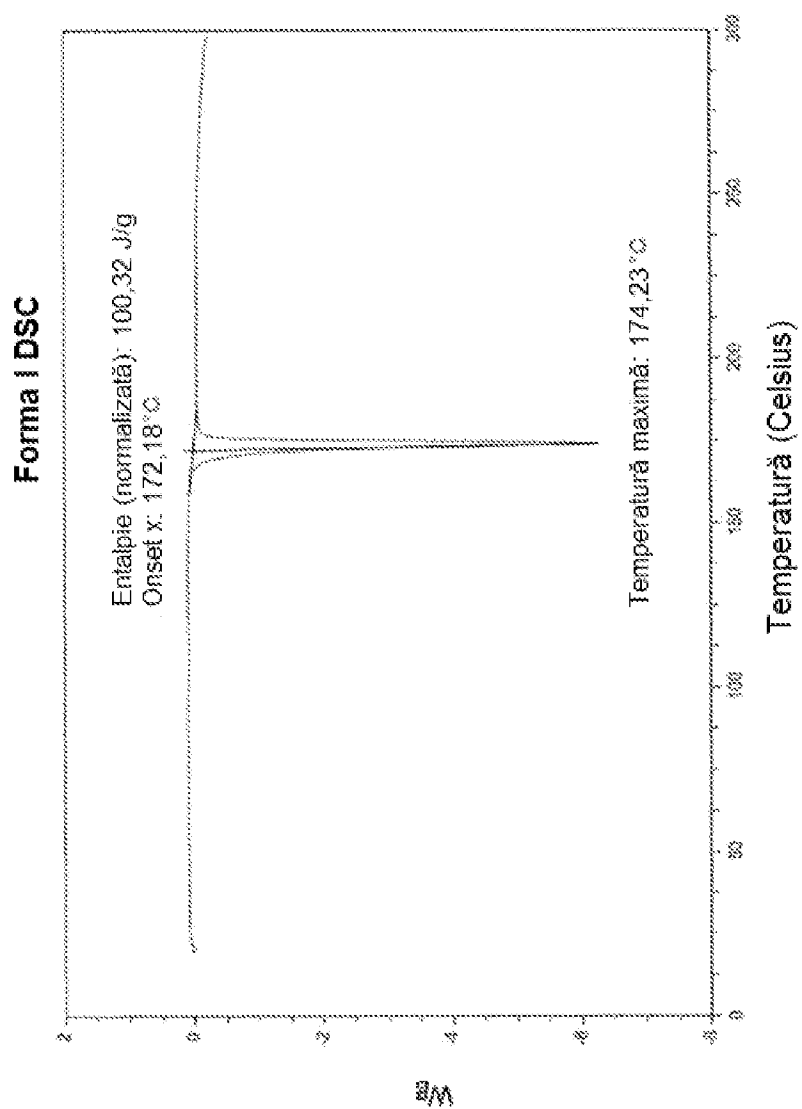


Figura 13

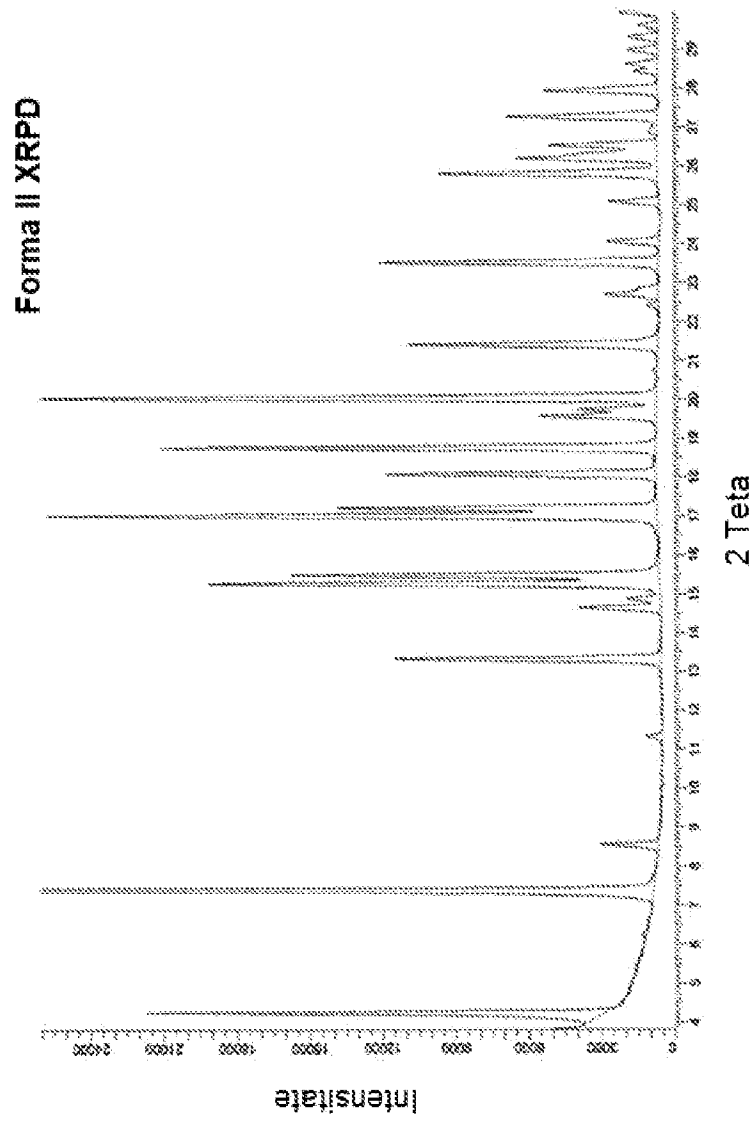


Figura 14

## Forma II DSC

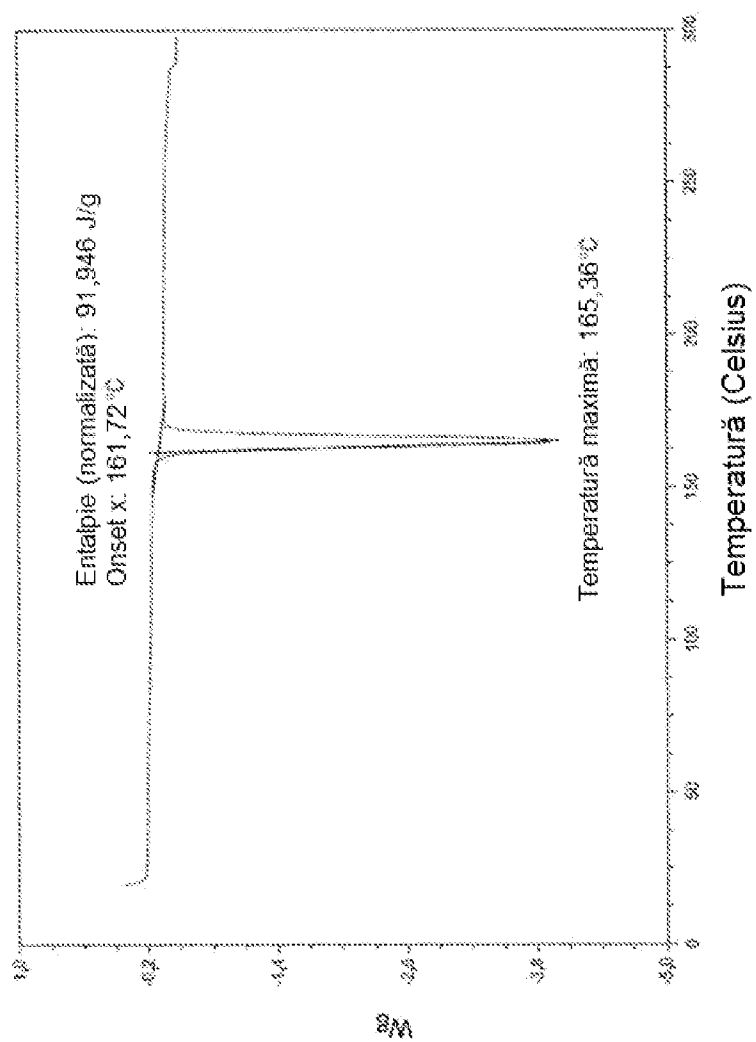


Figura 15

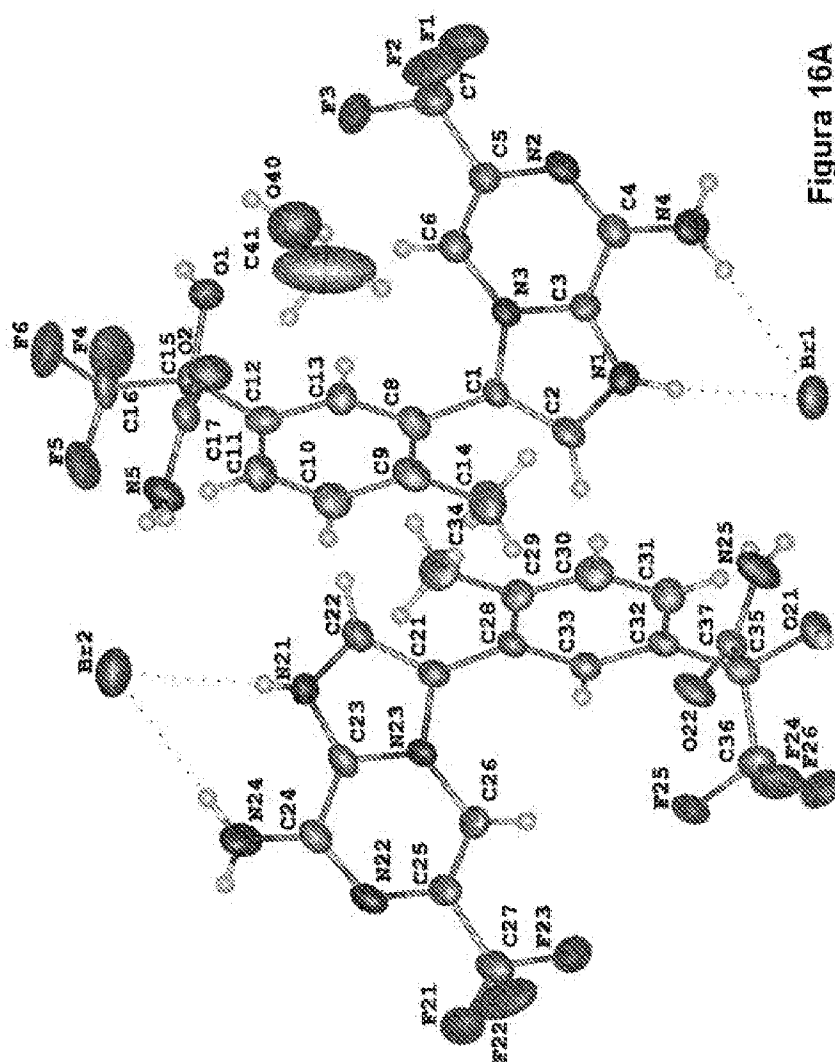


Figura 16A

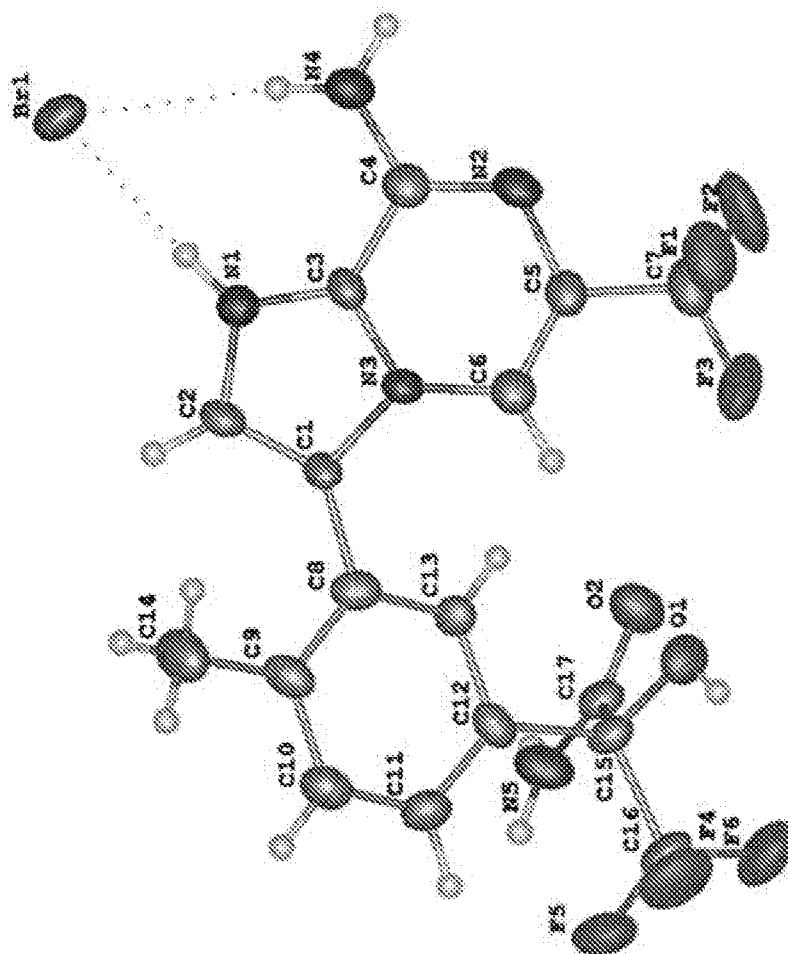


Figura 16B