

COMPUESTOS INTERMEDIOS CLAVE DE LA SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA Y PROCESOS DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan métodos generales para preparar los intermedios clave que permiten sintetizar compuestos que inhiban las serina/treonina cinasas y que además son útiles para tratar enfermedades hiperproliferativas y neoplásicas inhibiendo las vías de transducción de señales, que en general son hiperactivas o presentan sobreexpresión en el tejido canceroso.

SECTOR: Sector farmacéutico. Compuestos inhibidores de serina/treonina cinasas, útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y neoplásicas, compuestos intermedios clave y sus métodos de preparación.

INHIBIDORES DE SERINA/TREONINA CINASA Y SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben las serina/treonina cinasas y son útiles para tratar enfermedades hiperproliferativas y neoplásicas inhibiendo las vías de transducción de señales, que en general son hiperactivas o presentan sobreexpresión en el tejido canceroso. Los presentes compuestos son inhibidores selectivos de ERK (cinasa regulada por señales extracelulares). La presente invención se refiere además a métodos para tratar el cáncer o enfermedades hiperproliferativas con compuestos de la presente invención.

Descripción del estado de la técnica

Los procesos implicados en el crecimiento, evolución y metástasis de tumores están mediados por vías de señalización que se activan en células cancerosas. La vía ERK cumple una función fundamental en la regulación del crecimiento celular en mamíferos transmitiendo señales extracelulares desde la tirosina cinasa del receptor ("RTK") en la superficie celular unida al ligando, tal como la familia ErbB, tirosina cinasa del receptor PDGF, FGF y VEGF. La activación de una RTK induce una cascada de eventos de fosforilación que comienza con la activación de Ras. La activación de Ras conlleva la inclusión y activación de Raf, una serina-treonina cinasa. El Raf activado luego fosforila y activa MEK1/2 que luego fosforila y activa ERK1/2. Cuando se activa, ERK1/2 fosforila varias dianas corriente abajo implicadas en múltiples eventos celulares, incluidos los cambios citoesqueléticos y la activación

transcripcional. La vía ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, y se cree que la vía ERK/MAPK frecuentemente es activada en muchos tumores. Los genes Ras, que se encuentran corriente arriba de ERK1/2, son mutados en varios cánceres, incluidos los tumores colorrectales, melanomas, de mama y pancreáticos. La alta actividad de Ras es acompañada por elevada actividad de ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una serina-treonina cinasa de la familia Raf, están relacionadas con el aumento de la actividad de la cinasa. Las mutaciones de BRAF han sido identificadas en melanomas (60 %), cánceres de tiroides (más de 40 %) y cánceres colorrectales. Estas observaciones indican que la vía de señalización de ERK1/2 es una vía atractiva para las terapias contra el cáncer en una gran variedad de tumores humanos (Kohn, M. y J. Pouyssegur. "Pharmacological inhibitors of the ERK signaling pathway: application as anticancer drugs." Prog. Cell Cycle Res. Vol. 5 (2003): pp. 219-224).

La vía ERK también se ha mencionado como diana terapéutica prometedora para el tratamiento del dolor y la inflamación (Ma, Weiya y Remi Quirion. "The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain." Expert Opin. Ther. Targets. 9(4) (2005): pp. 699-713; y Sommer, Claudia y Frank Birklein. "Resolvins y inflammatory pain." F1000 Medicine Reports. 3:19 (2011)).

Por lo tanto, los inhibidores moleculares pequeños de la actividad de ERK (es decir, actividad de ERK1 y/o ERK2) serían útiles para tratar a una gran variedad de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovario, así como también como tratamiento para el dolor y la inflamación, tal como la artritis, lumbalgia, enfermedad inflamatoria intestinal y reumatismo. Dicha contribución se proporciona en la presente.

Breve descripción de la invención

Existe una necesidad continua de nuevos agentes terapéuticos novedosos que se pueden utilizar para el cáncer y las afecciones hiperproliferativas. La vía Raf/MEK/ERK es una vía de señalización importante, que en general presenta sobreexpresión y/o es hiperactiva en muchos tejidos cancerosos. Es esencial el diseño y desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos.

Otro aspecto incluye procesos para preparar, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos descritos en la presente.

Descripción detallada de la invención

A continuación se hará referencia detallada a determinadas modalidades, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien se describen modalidades enumeradas, se entenderá que no hay intención de limitar la invención a dichas modalidades. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones. Un experto en la técnica podrá reconocer muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se encuentra de ninguna manera limitada por los métodos y materiales descritos. En caso de que uno o más de la bibliografía y los materiales similares incorporados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, términos definidos, uso de términos, técnicas descritas, o similares, rige la presente solicitud.

DEFINICIONES

La frase "un/a" entidad, tal como se usa en la presente, se refiere a uno o más de dicha entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. Así, los términos "un/a", "uno o más" y "al menos uno" se pueden utilizar de manera intercambiable en la presente.

La frase "tal como se define en la presente" se refiere a la definición más amplia para cada grupo, tal como se establece en la Descripción Detallada de la Invención o a la reivindicación más amplia. En todas las otras modalidades proporcionadas a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada modalidad, y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia proporcionada en la Descripción Detallada de la Invención.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, ya sea en una frase transicional o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende/n" y "que comprende/n" deben interpretarse con significado abierto. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos de las frases "que tiene/n al menos" o "que incluye/n al menos". Al usarse en el contexto de un proceso, el término "comprende" significa que el proceso incluye al menos los pasos mencionados pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. De manera adicional, los términos "incluye/n" y "que incluye/n", cuyo se utilizan en la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o pasos mencionados, pero no impiden la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, pasos o grupos de estos.

El término "independientemente" se utiliza en la presente para indicar que se aplica una variable en cualquier instancia independientemente de la presencia o ausencia de una variable que tiene una definición igual o diferente dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto donde R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R" pueden ser carbono, ambas R" pueden ser nitrógeno o una R" puede ser carbono y la otra nitrógeno.

Cuando cualquier variable (por ej., R¹, R^{4a}, Ar, X₁ o Het) ocurre más de una vez en cualquier resto o fórmula representando o describiendo compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en otra aparición. Además, se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si dichos compuestos dan como resultado compuestos estables.

El término "opcional" u "opcionalmente", tal como se usa en la presente, significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre e instancias en las que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

El término "alrededor de" se utiliza en la presente con el significado de aproximadamente, cerca de o apenas. Cuyo se utiliza el término "alrededor de" junto con un intervalo numérico, este modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor de" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza del 20%.

Tal como se usa en la presente, la mención de un intervalo numérico para una variable pretende implicar que la invención se puede poner en práctica con la

variable equivalente a cualquiera de los valores dentro de dicho intervalo. Por lo tanto, para una variable que es inherentemente separada, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, que incluye los puntos finales del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, que incluye los puntos finales del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describe como que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son inherentemente separadas, y puede ser 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, o cualquier otro valor real para las variables que son inherentemente continuas.

Los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen los significados que comúnmente entiende el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención, a menos que se definan de otro modo. En la presente se hace referencia a varias metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Un trabajo de referencia estándar que establece los principios generales de la farmacología incluye Hardman, Joel Griffith, *et ál.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Nueva York: McGraw-Hill Professional, 2001. Los materiales de partida y reactivos utilizados para preparar estos compuestos en general pueden adquirirse de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en las referencias. Los materiales, reactivos y similares a los cuales se hace referencia en la siguiente descripción y en los ejemplos se obtienen de fuentes comerciales, a menos que se indique de otro modo. Los procedimientos sintéticos generales se han descrito en tratados, tales como Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, Nueva York: Wiley 1967-2006 ed. (también disponible en el sitio web de Wiley InterScience®); LaRock, Richard C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. Nueva York: Wiley-VCH,

1999; B. Trost and I. Fleming, eds. Comprehensive Organic Synthesis. v. 1-9, Oxford: Pergamon 1991; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Oxford: Pergamon 1984; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Oxford: Pergamon 1996; y Paquette, Leo A., ed. Organic Reactions. v. 1-40, Nueva York: Wiley & Sons 1991; y serán conocidos para los expertos en la técnica.

El término "alquilo" incluye radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono. Algunos restos alquilo se han abreviado, por ejemplo, metilo ("Me"), etilo ("Et"), propilo ("Pr") y butilo ("Bu"), y se utilizan otras abreviaturas para designar isómeros específicos de los compuestos, por ejemplo, 1-propilo o *n*-propilo ("*n*-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("*i*-Pr"), 1-butilo o *n*-butilo ("*n*-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("*i*-Bu"), 1-metilpropilo o *s*-butilo ("*s*-Bu"), 1,1-dimetiletilo o *t*-butilo ("*t*-Bu") y similares. Las abreviaturas a veces se utilizan junto con abreviaturas elementales y estructuras químicas, por ejemplo, metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH"). En determinadas modalidades, alquilo es alquiloC₁₋₁₀. En determinadas modalidades, alquilo es alquiloC₁₋₆.

Las abreviaturas adicionales utilizadas a lo largo de la solicitud pueden incluir, por ejemplo, bencilo ("Bn"), fenilo ("Ph"), acetato ("Ac") y mesilato ("Ms").

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" también incluyen radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" incluyen anillos saturados o parcialmente insaturados de cuatro a siete miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂. En determinadas instancias, estos términos pueden estar específicamente limitados

de manera adicional, tal como, "heterocíclico de cinco a seis miembros" que solamente incluye anillos de cinco y seis miembros.

El término "heteroarilo" incluye anillos aromáticos de cinco a seis miembros que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas instancias, estos términos pueden estar específicamente limitados de manera adicional, tal como, heteroarilo de cinco a seis miembros, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno. Tal como lo saben los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus contrapartes completamente carbono. Por lo tanto, a los efectos de la invención, un grupo heteroarilo solamente necesita tener cierto grado de carácter aromático.

Un enlace dibujado en el sistema anular (en oposición a la conexión en un vértice distinto) indica que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, de modo no taxativo, el alivio de los síntomas, la disminución del alcance de la enfermedad, estabilidad (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o enlentecimiento de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia según se compara con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento incluyen a las personas que ya tienen la afección o enfermedad, así como aquellas personas propensas a tener la condición o trastorno o aquellas a las que se tiene que prevenir la afección o trastorno.

Las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significan una cantidad de un compuesto descrito en la presente que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente. La cantidad de un compuesto que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de los factores tales como el compuesto particular, la enfermedad, afección y su gravedad, la identidad (por ej., peso) del mamífero que necesita el tratamiento, no obstante, puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que en general está caracterizada por un crecimiento celular anormal o no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ej., cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer de piel, que incluye melanoma, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), leucovorin, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonaframib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes, tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (que incluye el análogo sintético topotecán); briostatina; calliestatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolaestatina; duocarmicina (que incluye los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiestatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como antibióticos enediina (*por ej.*, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina γ 1I y caliqueamicina ω 1I (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* **1994** 33:183-186); dinemicina, que incluye dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como también cromóforo de neocarzinoestatina y cromóforos de antibiótico de enediina cromoproteína relacionados), aclacinomisinas,

actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, streptonigrina, streptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestana, testolactona; antiadrenérgicos, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico, tales como ácido folínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; eliptinio acetato; un epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamnol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxin; sizofuran; spirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ej., TAXOL (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (Cremophor-free), formulaciones de

nanopartícula diseñadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los que anteceden.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas en los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (que incluye NOLVADEX®; tamoxifen citrato), raloxifen, droloxifen, 4-hidroxitamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapristona y FARESTON® (toremifeno citrato); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (megestrol acetato), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelin; así como troxacitabina (un análogo de citosina nucleósido 1,3-dioxolan); (iv) inhibidores de proteína cinasa; (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en vías de señalización involucradas en la proliferación celular anormal, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas para

terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los que anteceden.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición es química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero que se trata con esta.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente.

Los compuestos descritos en la presente también incluyen otras sales de dichos compuestos que no necesariamente son sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar los compuestos descritos en la presente y/o para separar enantiómeros de compuestos descritos en la presente.

El término "mamífero" significa un animal de sangre caliente que padece o tiene riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e incluye, de modo no taxativo, cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo humanos.

El término "profármaco", tal como se usa en la presente solicitud se refiere a una forma precursora o derivada de un compuesto de Fórmula I que es menos activa o inactiva en comparación con el compuesto o fármaco original y puede metabolizarse *in vivo* en la forma original más activa. Véase, *por ej.*, Wilman, DE.

"Prodrugs in Cancer Chemotherapy." Biochem. Soc. Trans. Tomo 14, No. 2 (1986): pp. 375-382; y Stella, Valentino J. y Kenneth J. Himmelstein. "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery." In Directed Drug Delivery. Borchardt, Ronald T., Arnold J. Repta and Valentino J. Stella, eds. University of Michigan: Humana Press 1985, pp. 247-267. Los profármacos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados con aminoácido D, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituidos, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituidos, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que se pueden convertir en el fármaco libre citotóxico más activo.

INHIBIDORES DE ERK

En la presente se proporcionan compuestos y formulaciones farmacéuticas de estos que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por ERK.

En determinadas modalidades:

X_1 se selecciona de CH y N;

X_2 se selecciona de CR^5 y N;

Y_1 se selecciona de CR^6 y N;

Y_2 se selecciona de CR^7 y N;

R^1 se selecciona de (a) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , NR^bR^c , oxo, CN, cicloalquilo C_3-C_6 y un heterociclo de 3 a 7 miembros, (b) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados

de halógeno, OR^a, CN y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d, (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, CN, cicloalquiloC₃-C₆ y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d, (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, oxo, CN, cicloalquiloC₃-C₆ y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d, (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^e, óxido, CN, cicloalquiloC₃-C₆ y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y OR^d, y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, oxo, CN, cicloalquiloC₃-C₆ y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d;

R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, (c) alqueniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (d) alquiniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (e) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g;

R³ se selecciona de (a) (CR^hRⁱ)_x-fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R^j, (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j, (c) un heterociclo bicíclico de 9 a

10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j , y (d) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j ;

cada R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^a , R^b , R^c , R^d y R^e se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 ;

R^f se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, NH_2 , $NH(alquiloC_1-C_3)$ y $N(alquiloC_1-C_3)_2$;

cada R^g es alquilo C_1 - C_6 ;

R^h y R^i se seleccionan independientemente de hidrógeno, OR^k y alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por OR^m ;

cada R^j se selecciona independientemente de halógeno, CN, ciclopropilo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por halógeno y alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por halógeno;

R^k y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_3 ; y

x es 0 o 1.

En determinadas modalidades:

X_1 se selecciona de CH y N;

X_2 se selecciona de CR^5 y N;

Y_1 se selecciona de CR^6 y N;

Y_2 se selecciona de CR^7 y N;

R^1 se selecciona de (a) alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , NR^bR^c , oxo, CN, cicloalquilo C_3 - C_6 y un heterociclo de 3 a 7 miembros, (b) cicloalquilo C_3 - C_7 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , CN y alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (c) fenilo opcionalmente

sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , CN, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , oxo, CN, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^e , óxido, CN, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y OR^d , y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , oxo, CN, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d ;

R^2 se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y oxo, (c) alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f , (d) alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f , (e) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g ;

R^3 se selecciona de (a) $(\text{CR}^h\text{R}^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R^j , (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j , (c) un heterociclo de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j , y (d) un heteroarilo de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j ;

cada R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_3 ;

cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^g es alquilo C_1-C_6 ;

R^h y R^i se seleccionan independientemente de hidrógeno, OR^k y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OR^m ;

cada R^j se selecciona independientemente de halógeno, CN, ciclopropilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por halógeno y alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por halógeno;

R^k y R^m son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

x es 0 o 1.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (a) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , NR^bR^c , oxo, CN, cicloalquilo C_3-C_6 y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, (b) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , CN y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , CN, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , oxo, CN, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , donde el heterociclo contiene

uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^e, óxido, CN, cicloalquiloC₃-C₆ y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y OR^d, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, oxo, CN, cicloalquiloC₃-C₆ y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de (a) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno a seis grupos seleccionados independientemente de halógeno, OR^a, NR^bR^c, cicloalquiloC₃-C₆ y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, (b) cicloalquiloC₃-C₇ opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno y OR^a, (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquiloC₁-C₃, (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, OR^a y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por OR^d, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^e, cicloalquiloC₃-C₆, óxido y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados

independientemente de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquiloC₁-C₃ y oxo, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂.

En determinadas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₆. En determinadas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₃. En determinadas modalidades, cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

En determinadas modalidades, cada R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₆. En determinadas modalidades, cada R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₃. En determinadas modalidades, cada R^b y R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

En determinadas modalidades, cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₆. En determinadas modalidades, cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₃. En determinadas modalidades, cada R^d se selecciona de hidrógeno y metilo.

En determinadas modalidades, cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₆. En determinadas modalidades, cada R^e se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁-C₃. En determinadas modalidades, cada R^e se selecciona independientemente de metilo y etilo.

En determinadas modalidades, cada R¹ se selecciona de 1-hidroxipropan-2-ilo, isopropilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1-ciclopropil-2-hidroxietilo, oxetan-3-ilmetilo, 4-metoxibutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilo, 1-aminopropan-2-ilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioxotiopiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-ilo, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo

y 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de 1-hidroxipropan-2-ilo, isopropilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1-ciclopropil-2-hidroxietilo, oxetan-3-ilmetilo, 4-metoxibutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilo, 1-aminopropan-2-ilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioxotipiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-

oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-ilo, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo y 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (a) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , NR^bR^c , oxo, CN, cicloalquilo C_3-C_6 y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, (b) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , CN y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , CN, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , oxo, CN, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^e , CN, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y OR^d , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a , oxo, CN, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno o

más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^{d} , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)_2 .

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno a seis grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)_2 , (b) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno y OR^{a} , (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, OR^{a} y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido por OR^{d} , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)_2 , (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por una a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{e} , ciclopropilo y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido por una a tres grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y oxo.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de 1-hidroxipropan-2-ilo, isopropilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1-ciclopropil-2-hidroxietilo, oxetan-3-ilmetilo, 4-metoxibutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilo, 1-aminopropan-2-ilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo,

tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioxotipiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo y 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-ilo, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo y 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de 1-hidroxiopropan-2-ilo, isopropilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1-ciclopropil-2-hidroxietilo, oxetan-3-ilmetilo, 4-metoxibutan-

2-ilo, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilo, 1-aminopropan-2-ilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioxotiopiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo y 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-ilo, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo y 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo

y 1-metilpirazol-5-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno a seis grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, NR^bR^c, cicloalquiloC₃-C₆ y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂. En determinadas modalidades, R^1 es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, NR^bR^c, cicloalquiloC₃-C₆ y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo O. En determinadas modalidades, R^1 es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR^a, NR^bR^c, ciclopropilo y oxetanilo. En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de 1-hidroxipropan-2-ilo, isopropilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1-ciclopropil-2-hidroxietilo, oxetan-3-ilmetilo, 4-metoxibutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilo y 1-aminopropan-2-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 es cicloalquiloC₃-C₇ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁-C₃ y OR^a. En determinadas modalidades, R^1 es cicloalquiloC₃-C₇ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR^a. En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de 3-hidroxiciclopentilo, 3,3-difluorociclobutilo y 3-hidroxiciclobutilo.

En determinadas modalidades, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquiloC₁-C₃ y OR^a. En determinadas modalidades, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquiloC₁-C₃. En

determinadas modalidades, R^1 se selecciona de 2-cloro-4-fluorofenilo y 4-fluoro-2-metilfenilo.

En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioxotipiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo y 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrodioxotipiran-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilo, 2-metiltetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, piperdin-3-ilo y 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En

determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por un grupo oxo, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR^a y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por OR^d, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por un grupo oxo, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N. En determinadas modalidades, R^1 es 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo, óxido y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo, óxido y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo, óxido y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados

del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^e , ciclopropilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN, OR^e , ciclopropilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, metoxi, oxo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de metilo, etilo y CF_3 , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos N. En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietilo)-5-

metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo y 1-metiltetrazol-5-ilo. En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo y 1-metiltetrazol-5-ilo.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo,

2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo y piridazin-4-ilo. En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de 1-metilpirazol-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-etilpirimidin-4-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-ilo, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-bromo-2-metilpiridin-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 4-metilimidazol-5-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-ilo, 1-metil-4-cianopirazol-5-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-5-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1,4-dimetilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-ilo, 5-etil-1-metilpirazol-4-ilo, 5-metoxi-2-metilpiridin-4-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-

metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-ilo, 4-picolinato de metilo, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-ilo, 2,3-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 1,3,4-oxadizol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo y piridazin-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_3 y oxo, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O) $_2$. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_3 y oxo, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^1 es un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_3 y oxo, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-ilo, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo y 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f , oxo, NH_2 , NH (alquilo C_1 - C_3) y N (alquilo C_1 - C_3) $_2$, (c) alquenilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f , oxo, NH_2 , NH (alquilo C_1 - C_3) y N (alquilo C_1 - C_3) $_2$, (d) alquinilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f , oxo, NH_2 , NH (alquilo C_1 - C_3) y N (alquilo C_1 - C_3) $_2$, (e) cicloalquilo C_3 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de

OR^f y R^g, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, (c) alqueniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (d) alquiniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (e) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y oxo, (c) alqueniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (d) alquiniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (e) cicloalquiloC₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres

heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, (c) alquenciloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OR^f, oxo y NH₂, (c) alquenciloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y oxo, (c) alqueniloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionado de OR^f, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R^f se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂. En determinadas modalidades, R^f se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo y NH₂. En determinadas modalidades, R^f es hidrógeno, metilo, C(=O)C(CH₃)₂NH₂ o C(=O)CH₃.

En determinadas modalidades, R^f se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁-C₆. En determinadas modalidades, R^f es hidrógeno o metilo.

En determinadas modalidades, R^g es metilo.

En determinadas modalidades, R² se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂C(CH₃)₂OH, CH₂OCH₃, C(=O)OH, CH₂OC(=O)C(CH₃)₂NH₂, CH₂OC(=O)CH₃, CH₂NH₂, metileno, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R² se selecciona de metilo, etilo, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂C(CH₃)₂OH, CH₂OCH₃, CH₂OC(=O)C(CH₃)₂NH₂, CH₂OC(=O)CH₃, CH₂NH₂, pirrolidin-2-ilo,

pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$, CH_2NH_2 , pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$, CH_2NH_2 y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $C(=O)OH$, metileno, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$ y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f , oxo y NH_2 , (c) alquenilo C_1-C_6 , (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y oxo, (c) alquenilo C_1-C_6 , (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f , oxo y NH_2 , (c) alquenilo C_1-C_6 , (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $C(=O)OH$, metileno, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y oxo, (c) alquenilo C_1-C_6 , (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $C(=O)OH$, $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$,

CH₂NH₂, metileno, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f, oxo y NH₂, (c) alqueniloC₁-C₆, (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N.

En determinadas modalidades, R² se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y oxo, (c) alqueniloC₁-C₆, (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N.

En determinadas modalidades, R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f,

oxo y NH_2 , (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N, y un (h) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, CH_2OCH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, CH_2NH_2 , fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y oxo, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $\text{S}(=\text{O})$ y $\text{S}(=\text{O})_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y oxo, (f) fenilo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N, y un (h) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, CH_2OCH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y oxo, (g) un

heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y oxo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N, y un (h) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $C(=O)OH$, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f , oxo y NH_2 . En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $C(=O)OH$, $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$ y CH_2NH_2 . En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$ y CH_2NH_2 .

En determinadas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y oxo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metilo, etilo, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 y $C(=O)OH$. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$ y CH_2OCH_3 .

En determinadas modalidades, R^2 es alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR^f . En determinadas modalidades, R^2 es alquenilo C_1-C_6 . En determinadas modalidades, R^2 es metileno.

En determinadas modalidades, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR^f y R^g . En determinadas modalidades, R^2 es fenilo.

En determinadas modalidades, R^2 es un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^2 es un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^2 es un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 es un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene

uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de (a) $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno a tres grupos R^j , (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j , (c) un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j , y (d) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de (a) $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos R^j , (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , (c) un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , y (d) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de (a) $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o dos grupos R^j , (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de O, N y S, (c) un heterociclo de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (d) un heteroarilo de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo

contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de O, N y S.

En determinadas modalidades, cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, metilo, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, CN y ciclopropilo.

En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metoxi-4-cianofenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, indolin-6-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, 4-fluoroindol-6-ilo, 5-fluoroindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-6-ilo, benzooxazol-2-ilo, 5-clorobenzooxazol-2-ilo, 6-clorobenzooxazol-2-ilo, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-fluorofenil)metilo, (3-clorofenil)metilo, (4-clorofenil) metilo, (4-metilfenil)metilo, (3-metoxifenil)metilo, (4-(trifluorometil)fenil)metilo, (3-metilfenil)metilo, (3-(trifluorometil)fenil)metilo, (4-(trifluorometoxi)fenil) metilo, (4-cianofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (3-(trifluorometoxi)fenil)metilo, (3,4-diclorofenil)metilo, (4-cloro-3-fluorofenil)metilo y 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2-dihidroxietilo.

En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metoxi-4-cianofenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, indolin-6-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-6-ilo, benzooxazol-2-ilo, 5-clorobenzooxazol-2-ilo, 6-clorobenzooxazol-2-ilo, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo, (4-metoxifenil)metilo, (4-fluorofenil)metilo, (3-clorofenil)metilo, (4-clorofenil) metilo, (4-metilfenil)metilo, (3-metoxifenil)metilo, (4-(trifluorometil)fenil)metilo, (3-metilfenil)metilo, (3-(trifluorometil)fenil)metilo, (4-(trifluorometoxi)fenil) metilo, (4-cianofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (3-(trifluorometoxi)fenil)metilo, (3,4-diclorofenil)metilo, (4-cloro-3-fluorofenil)metilo y 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2-dihidroxietilo.

En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-

cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metoxi-4-cianofenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, indolin-6-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, 4-fluoroindol-6-ilo, 5-fluoroindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, 5-clorobenzooxazol-2-ilo, 6-clorobenzooxazol-2-ilo y pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo.

En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metoxi-4-cianofenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, indolin-6-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, 5-clorobenzooxazol-2-ilo, 6-clorobenzooxazol-2-ilo y pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo.

En determinadas modalidades, x es 1. En determinadas modalidades, R^h y R^i se seleccionan independientemente de hidrógeno, OH y CH_2OH . En determinadas modalidades, R^h se selecciona de hidrógeno y OH y R^i se selecciona de hidrógeno y CH_2OH . En determinadas modalidades, R^h es OH y R^i es CH_2OH , o R^h y R^i son hidrógeno. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de (4-metoxifenil)metilo, (4-fluorofenil)metilo, (3-clorofenil)metilo, (4-clorofenil)metilo, (4-metilfenil) metilo, (3-metoxifenil)metilo, (4-(trifluorometil)fenil) metilo, (3-metilfenil)metilo, (3-(trifluorometil)fenil) metilo, (4-(trifluorometoxi)fenil)metilo, (4-cianofenil) metilo, (3-fluorofenil)metilo, (3-(trifluorometoxi)fenil) metilo, (3,4-diclorofenil)metilo, (4-cloro-3-fluorofenil) metilo y 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2-dihidroxietilo.

En determinadas modalidades, R^3 es $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j . En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metoxi-4-cianofenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo y 4-fluoro-3-metoxifenilo. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-

cloro-2-fluorofenilo y 3-cloro-5-fluorofenilo. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo y 3-cloro-5-fluorofenilo.

En determinadas modalidades, R^3 es $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j . En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metoxi-4-cianofenilo y 4-cloro-3-metoxifenilo.

En determinadas modalidades, R^3 es $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j . En determinadas modalidades, x es 1. En determinadas modalidades, R^3 es (CR^hR^i) -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es (CR^hR^i) -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es (CH_2) -fenilo, donde el fenilo puede

estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j . En determinadas modalidades, R^3 es (CH_2) -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos N. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de 5-cloropiridin-3-ilo y 1,3-dimetilpirazol-5-ilo.

En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heterociclo contiene un heteroátomo N. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo N. En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 es indolin-6-ilo.

En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, 4-fluoroindol-6-ilo, 5-fluoroindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, 5-clorobenzooxazol-2-ilo, 6-clorobenzooxazol-2-ilo y pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, 4-fluoroindol-6-ilo y 5-fluoroindol-6-ilo. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 4-fluoroindol-6-ilo y 5-

fluoroindol-6-ilo.

En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan de O, N y S. En determinadas modalidades, x es 0. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo, 4-fluoroindol-2-ilo, 7-fluoroindol-6-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-metilbenzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, 5-clorobenzooxazol-2-ilo, 6-clorobenzooxazol-2-ilo y pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo. En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo y 4-fluoroindol-2-ilo.

En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno y x es 1.

En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f, oxo y NH₂; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y oxo; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquiloC₁-C₆; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o alquiloC₁-C₆; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o metilo; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^j. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o metilo; x es 0; y R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j, o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e , cicloalquilo C_3-C_6 , óxido y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f , oxo, NH_2 , $NH(alquiloC_1-C_3)$ y $N(alquiloC_1-C_3)_2$, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente del grupo de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e , cicloalquilo C_3-C_6 , óxido y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido

por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f , oxo y NH_2 y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e , cicloalquilo C_3-C_6 , óxido y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y oxo y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene uno heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$ y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros

opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O y N; R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)₂ y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O y N; R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR^f, oxo y NH₂ y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$ y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e , ciclopropilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O y N; R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR^f y oxo y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g , donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j .

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo y 1-metilpirazol-5-ilo; R^2 se selecciona de CH_2OH , CH_2CH_2OH y 1-metil-pirazol-4-ilo; y R^3 se selecciona de 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo y 3-cloro-5-fluorofenilo.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S,

S(=O) y S(=O)₂, y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e, cicloalquiloC₃-C₆, óxido y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno; R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, OR^a y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por OR^d, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)₂, y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e, cicloalquiloC₃-C₆, óxido y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno; R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f, oxo y NH₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y R^g, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres

heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, OR^a y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OR^d , donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, $S(=O)$ y $S(=O)_2$, y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e , cicloalquilo C_3-C_6 , óxido y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno; R^2 se selecciona de (b) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y oxo, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR^f y R^g , donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R^3 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R^j , donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene uno heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y $S(=O)_2$ y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e , ciclopropilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos

o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O y N; R^2 se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR^f, oxo, NH₂, NH(alquiloC₁-C₃) y N(alquiloC₁-C₃)₂, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j, donde el heteroarilo contiene un heteroátomo N.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene uno heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)₂ y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O y N; R^2 se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR^f, oxo y NH₂ y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^j, donde el heteroarilo contiene un heteroátomo N.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de (d) un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se

seleccionan independientemente de halógeno y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene uno heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)₂ y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR^e, ciclopropilo y alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de hidroxilo y halógeno, donde el heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O y N; R² se selecciona de (b) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR^f y oxo y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R^g, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R³ es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos Rⁱ, donde el heteroarilo contiene un heteroátomo N.

En determinadas modalidades, R¹ se selecciona de tetrahidropiran-4-ilo, 3-fluorotetrahidropiran-4-ilo, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo y 1-metilpirazol-5-ilo; R² se selecciona de CH₂OH, CH₂CH₂OH y 1-metilpirazol-4-ilo; y R³ se selecciona de indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 5-cloroindol-2-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 1-metilindol-6-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 2-metilindol-6-ilo, 7-fluoroindol-2-ilo, 3-metilindol-2-ilo, 3-cloroindol-2-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 3-ciclopropilindol-6-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 2,3-dimetilindol-6-ilo y 4-fluoroindol-2-ilo.

En determinadas modalidades, R⁴ se selecciona de hidrógeno, F y metilo. En determinadas modalidades, R⁴ se selecciona de hidrógeno y F. En determinadas modalidades, R⁴ se selecciona de hidrógeno y metilo. En determinadas modalidades, R⁴ se selecciona de F y metilo. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En

determinadas modalidades, R^4 es F. En determinadas modalidades, R^4 es metilo.

En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno, F, Cl y metilo. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno, F y metilo. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno y F. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno y metilo. En determinadas modalidades, R^5 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^5 es F. En determinadas modalidades, R^5 es Cl. En determinadas modalidades, R^5 es metilo.

En determinadas modalidades, R^6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_3 . En determinadas modalidades, R^6 se selecciona de hidrógeno y metilo. En determinadas modalidades, R^6 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^6 es metilo.

En determinadas modalidades, R^7 se selecciona de hidrógeno y halógeno. En determinadas modalidades, R^7 se selecciona de hidrógeno y F. En determinadas modalidades, R^7 es hidrógeno. En determinadas modalidades, R^7 es F.

En determinadas modalidades:

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_3 ; R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno; o

R^5 es hidrógeno; R^6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_3 y R^7 es hidrógeno; o

R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno y R^7 se selecciona de hidrógeno y halógeno.

Se comprenderá que determinados compuestos descritos en la presente pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de

los compuestos descritos en la presente incluyendo, de modo no taxativo, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de estos tales como mezclas racémicas, formen parte de los compuestos de la presente.

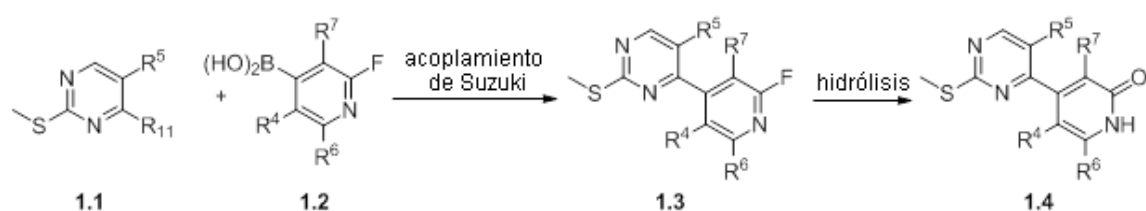
En las estructuras que se muestran en la presente, en los casos en que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos descritos en la presente. En los casos en que la estereoquímica se especifica por una porción sólida o línea punteada que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa forma.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

Los compuestos descritos en la presente se pueden sintetizar por vías sintéticas que incluyen procesos análogos a los conocidos en la técnica química, particularmente en vista de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente usando métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ej., preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, Nueva York: Wiley 1967-2006 ed. (también disponible mediante el sitio web de Wiley InterScience®) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo complementos (también disponible mediante la base de datos en línea de Beilstein)).

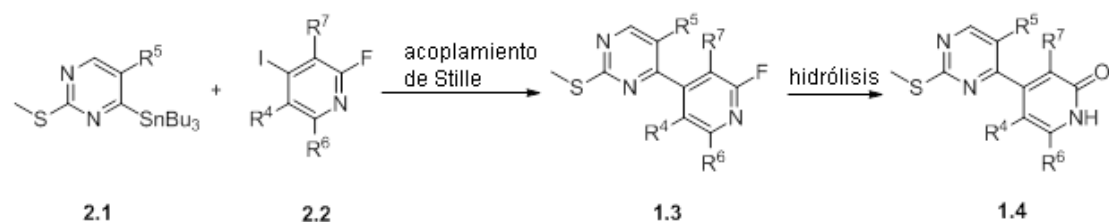
A efectos ilustrativos, los Esquemas 1-10 muestran métodos generales para preparar los compuestos descritos en la presente, así como intermedios clave. Por una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica comprenderán que

se pueden usar otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos. Pese a que los materiales de partida y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se discuten a continuación, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente en vista de la presente descripción usando química convencional conocida por los expertos en la técnica.



Esquema 1

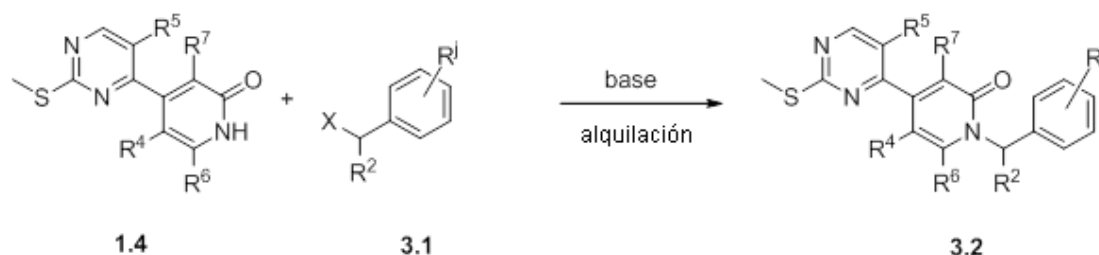
El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto 1.4, donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la presente. Una 4-halo pirimidina 1.1, donde $R^{11} = \text{Cl, Br o I}$, se puede acoplar a un ácido 4-piridina borónico 1.2 con un catalizador de Pd, tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 para dar el intermediario 1.3. La hidrólisis del compuesto 1.3 se puede lograr en condiciones ácidas, tal como HCl acuoso, para proporcionar una piridona 1.4.



Esquema 2

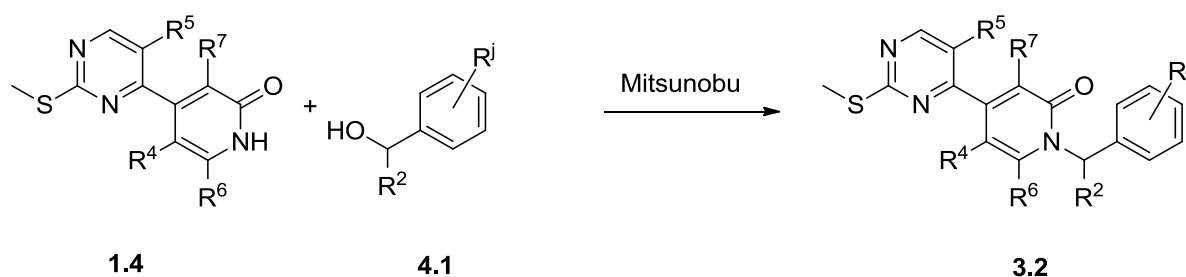
El Esquema 2 muestra un esquema alternativo para preparar un compuesto 1.4, donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la presente. Se puede usar un acoplamiento de Stille de estano 2.1 con yodopiridina 2.2, en presencia de

catalizadores, tal como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y Cu(I)I , en un solvente adecuado, tal como *N*-metil-2-pirrolidona (“NMP”), para obtener el intermedio **1.3**. La hidrólisis del compuesto **1.3** se puede lograr en condiciones ácidas, tal como HCl acuoso, para proporcionar una piridona **1.4**.



Esquema 3

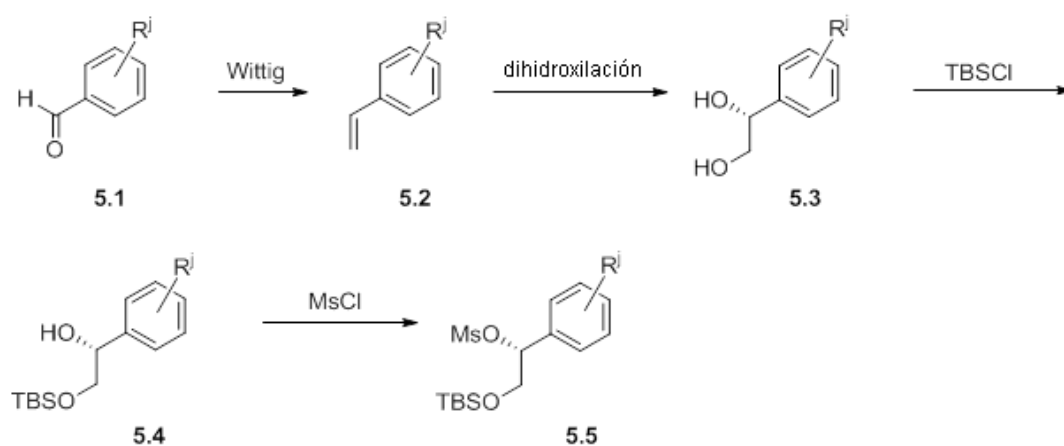
El Esquema 3 muestra un esquema general para preparar un compuesto **3.2**, donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^j son como se definen en la presente. Se puede alquilar piridona **1.4** con un electrófilo de bencilo **3.1**, donde X es Cl, Br, I, éster de mesilato (“OMs”) o triflato (“OTf”), en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de potasio (“KHMDs”) o $\text{KO}t\text{-Bu}$ con un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (“THF”), 2-metiltetrahidrofurano o dioxano, con un catalizador opcional, tal como yoduro de tetrabutilamonio para proporcionar piridona de *N*-bencilo **3.2**.



Esquema 4

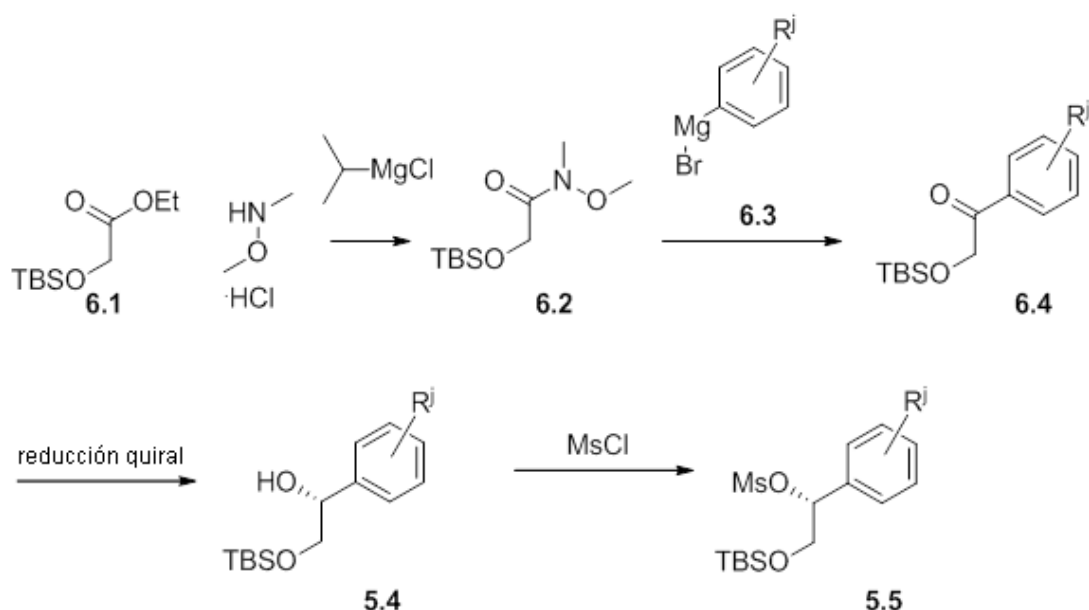
El Esquema 4 muestra un esquema alternativo para preparar un compuesto **3.2**, donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^j son como se definen en la presente. Se puede activar alcohol bencílico **4.1** en un solvente adecuado, tal como THF, con azodicarboxilato de diisopropilo (“DIAD”) y trifenilfosfina (“ PPh_3 ”). El tratamiento

posterior con piridona **1.4** proporciona piridona de *N*-bencilo **3.2**.



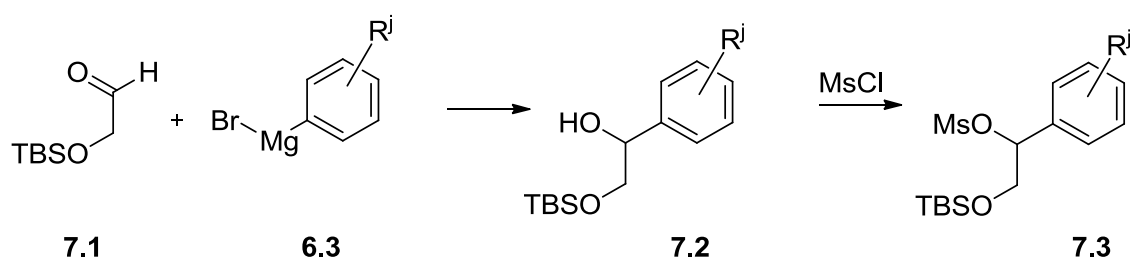
Esquema 5

El Esquema 5 muestra un esquema general para preparar el compuesto **5.5**, un subconjunto de **3.1**, donde R^j es como se define en la presente. El tratamiento del aldehído **5.1** con un reactivo de Wittig, tal como bromuro de metiltrifenilfosfonio y una base, tal como NaH, en un solvente adecuado, tal como THF, proporciona alqueno **5.2**. La dihidroxilación del alqueno **5.2** se puede lograr con un catalizador de Sharpless, AD-mix- β , para proporcionar diol **5.3**. El grupo hidroxilo principal se puede proteger selectivamente con cloruro de *terc*-butildimetilsililo ("TBSCl") para dar alcohol **5.4**, que se puede convertir luego en el mesilato **5.5** correspondiente con MsCl y una base, tal como trietilamina.



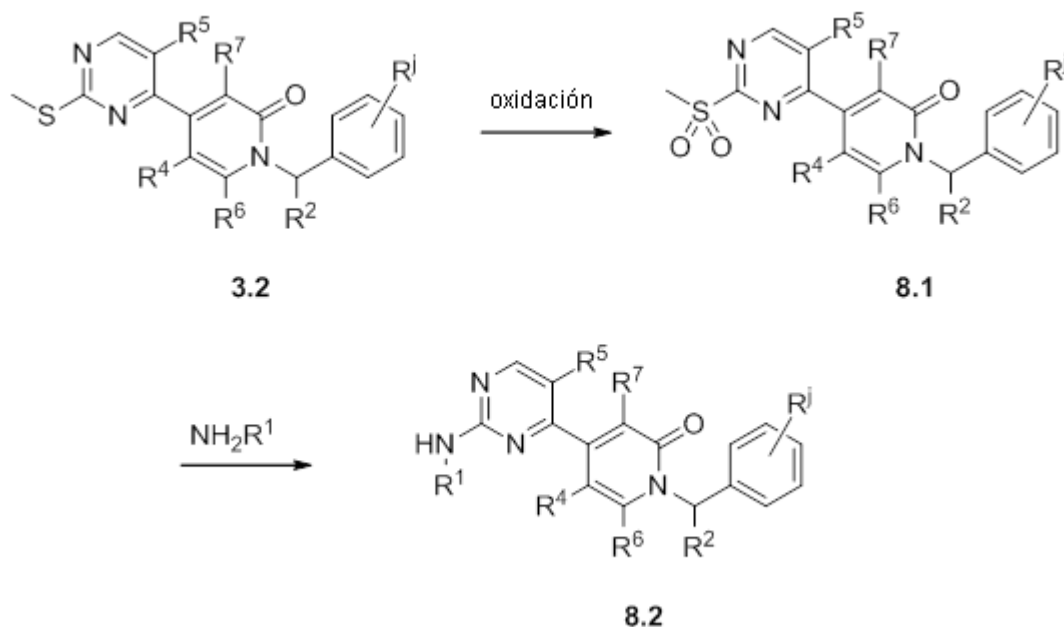
Esquema 6

El Esquema 6 muestra una vía alternativa para el intermedio de mesilato **5.5**, donde R^j es como se define en la presente. Se puede convertir el éster **6.1** protegido con *tert*-butildimetilsililo en la amida de Weinreb **6.2** usando clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina y cloruro de isopropilmagnesio en THF. Una reacción de Grignard de la amida de Weinreb **6.2** con un bromuro de fenilmagnesio (sustituido) **6.3** en un solvente adecuado, tal como THF, proporciona cetona **6.4**. La reducción de cetona **6.4** con un sistema de reducción quiral, tal como complejo de borano-*N,N*-dimetilanilina con (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina catalítica en un solvente adecuado, tal como metil *tert*-butil éter ("MTBE"), proporciona alcohol **5.4** quiral. Esto se puede convertir luego en el mesilato **5.5** correspondiente como en el Esquema 5.



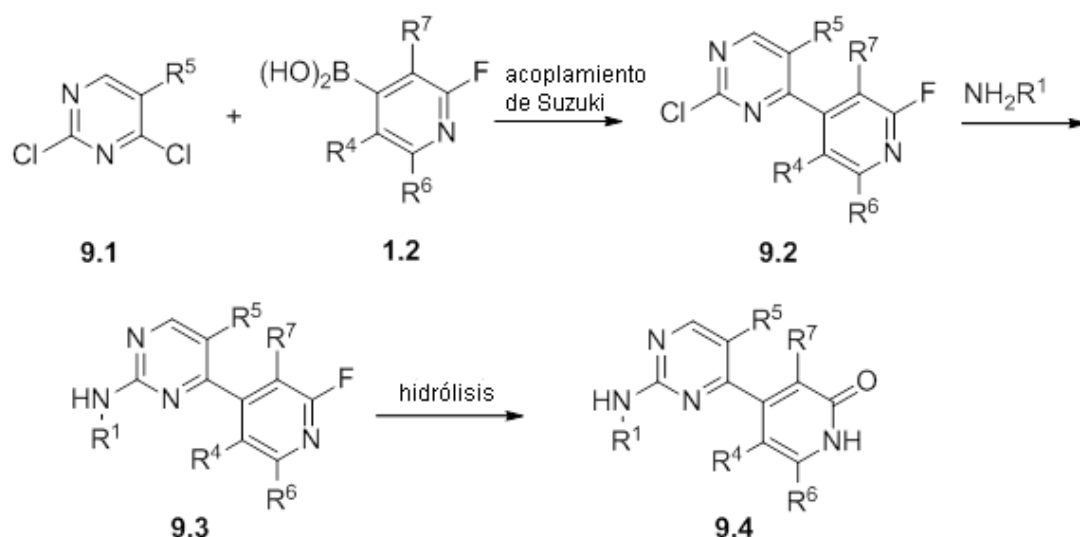
Esquema 7

El Esquema 7 muestra un esquema general para preparar intermedios de mesilato **7.3** racémicos, donde R^j es como se define en la presente. Una reacción de Grignard de **7.1** y **6.3** en un solvente, tal como THF, proporciona alcohol **7.2**, que se puede hacer reaccionar luego con MsCl para proporcionar **7.3**, una versión racémica de **5.5**.



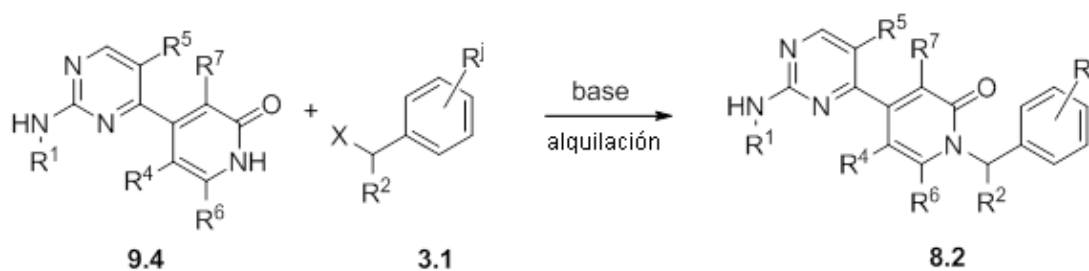
Esquema 8

El Esquema 8 muestra un esquema general para preparar un compuesto **8.2**, donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^j son como se definen en la presente. El compuesto **3.2** se puede oxidar en el intermedio de metil sulfona **8.1** con un oxidante, tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico (“*m*CPBA”), en un solvente adecuado, tal como diclorometano (“DCM”). Un posterior remplazo del resto de metil sulfona con amina NH_2R^1 , en un solvente adecuado, tal como *sec*-BuOH, proporciona el producto **8.2**.



Esquema 9

El Esquema 9 muestra un método general para preparar el intermedio piridona **9.4**, donde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la presente. Una 2,4-dicloropirimidina **9.1**, se puede acoplar a un ácido 4-piridina borónico **1.2** con un catalizador de Pd, tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, en presencia de una base, tal como Na_2CO_3 para dar el intermedio **9.2**. Este intermedio se puede hacer reaccionar con una amina, NH_2R^1 , en presencia de una base opcional, tal como base de Hunig, en un solvente adecuado, *N,N*-dimetilacetamida o 2-butanol, ya sea de forma térmica o en un microondas para proporcionar el intermedio **9.3**. La hidrólisis de **9.3** en ácido acuoso, tal como HCl 1M, o una base, tal como NaOH 1M, proporciona el intermedio piridona **9.4**.

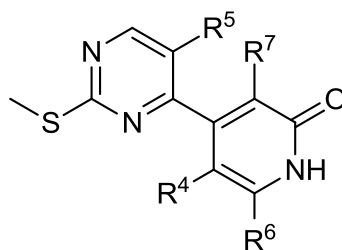


Esquema 10

El Esquema 10 muestra un método alternativo para preparar un compuesto **8.2**, donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^j son como se definen en la presente. Se puede alquilar piridona **9.4** con un electrófilo de bencilo **3.1**, donde X es Cl, Br, I, OMs u OTf, en presencia de una base, tal como KHMDS o KOt-Bu con un solvente adecuado, THF, 2-metiltetrahidrofurano o dioxano, con un catalizador opcional, tal como yoduro de tetrabutilamonio para proporcionar **8.2**.

Al preparar los compuestos de Fórmula I, puede ser necesaria la protección de las funcionalidades remotas (por ej., aminas primarias o secundarias, etc.) de intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxycarbonilo ("Boc"), benciloxycarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo ("Fmoc"). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Por una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *et ál.* Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

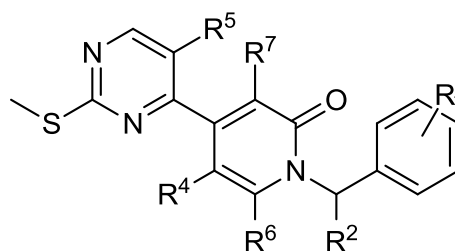
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **1.4**:



1.4

donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la presente.

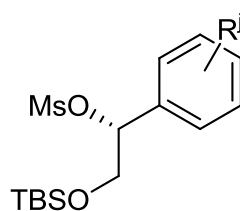
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **3.2**:



3.2

donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y cada R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el intermedio **3.2** está sustituido por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, el intermedio **3.2** está sustituido por 1 o 2 grupos R^j .

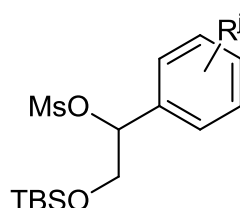
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **5.5**:



5.5

donde cada R^j es como se define en la presente. En determinadas modalidades, el intermedio **5.5** está sustituido por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, el intermedio **5.5** está sustituido por 1 o 2 grupos R^j .

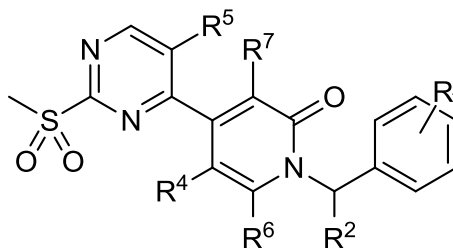
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **7.3**:



7.3

donde cada R^j es como se define en la presente. En determinadas modalidades, el intermedio **7.3** está sustituido por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, el intermedio **7.3** está sustituido por 1 o 2 grupos R^j .

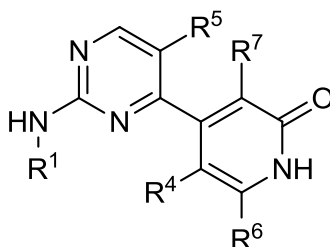
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **8.1**:



8.1

donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y cada R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el intermedio **8.1** está sustituido por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, el intermedio **8.1** está sustituido por 1 o 2 grupos R^j .

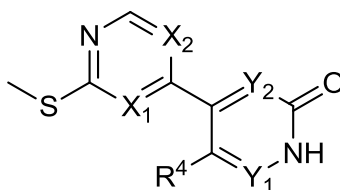
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **9.4**:



9.4

donde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en la presente.

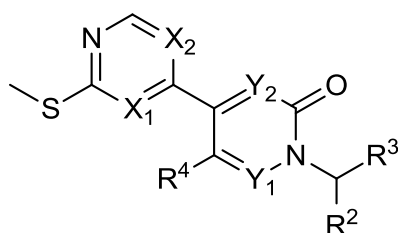
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.1**:



10.1

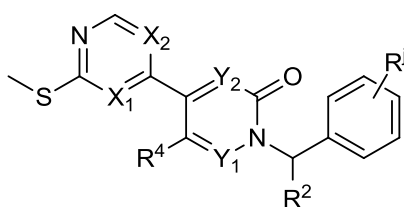
donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 y R^4 son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.2**:

**10.2**

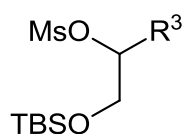
donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.3**:

**10.3**

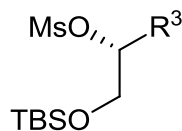
donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^4 y R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el intermedio **10.3** está sustituido por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, el intermedio **10.3** está sustituido por 1 o 2 grupos R^j .

En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.4**:

**10.4**

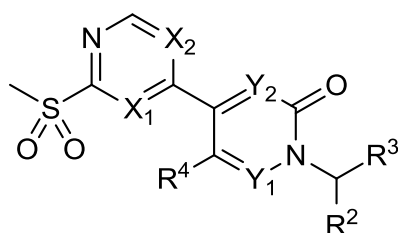
donde R^3 es como se define en la presente.

En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.5**:

**10.5**

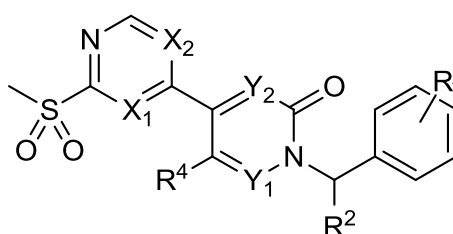
donde R^3 es como se define en la presente.

En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.6**:

**10.6**

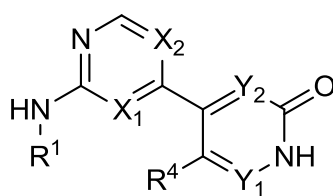
donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.7**:

**10.7**

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^4 y cada R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el intermedio **10.7** está sustituido por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, el intermedio **10.7** está sustituido por 1 o 2 grupos R^j .

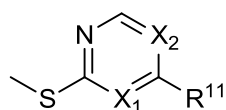
En determinadas modalidades, se proporciona el intermedio **10.8**:

**10.8**

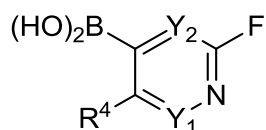
donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^1 y R^4 son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.1**, que comprende:

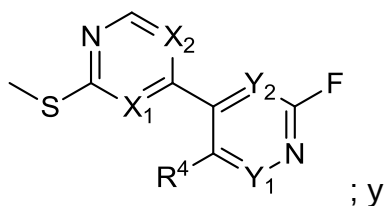
(a) acoplar un compuesto que tiene la estructura:



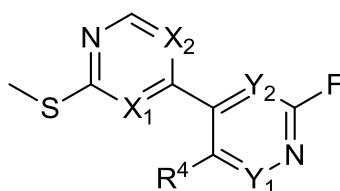
con un compuesto que tiene la estructura:



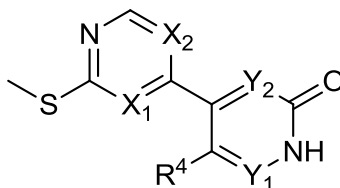
para preparar un compuesto que tiene la estructura:



(b) hidrolizar el compuesto que tiene la estructura:



para preparar un compuesto de Fórmula **10.1**:

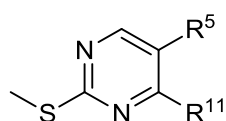


10.1

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^4 y R^{11} son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) se realiza por una reacción de Suzuki. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (b) se realiza en condiciones ácidas. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (b) se realiza por adición de HCl acuoso.

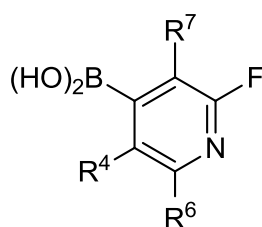
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **1.4**, que comprende:

(a) acoplar un compuesto de Fórmula **1.1**:

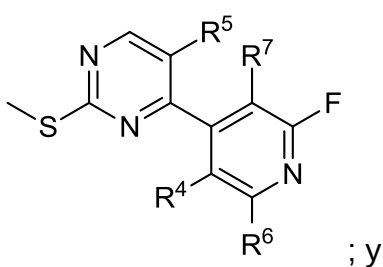


1.1

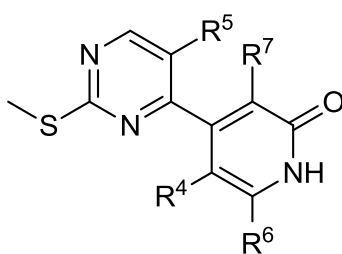
con un compuesto de Fórmula **1.2**:

**1.2**

para preparar un compuesto de Fórmula **1.3**:

**1.3**

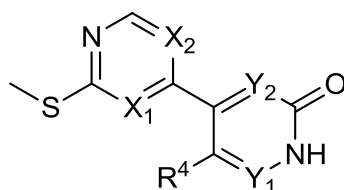
(b) hidrolizar el compuesto de Fórmula **1.3** para preparar un compuesto de Fórmula **1.4**:

**1.4**

donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{11} son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) se realiza por una reacción de Suzuki. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (b) se realiza en condiciones ácidas. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (b) se realiza por adición de HCl acuoso.

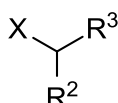
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.2**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10.1**:

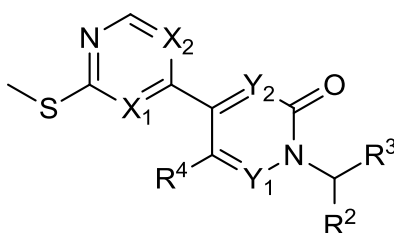


10.1

con un compuesto que tiene la estructura:



para preparar un compuesto de Fórmula **10.2**:

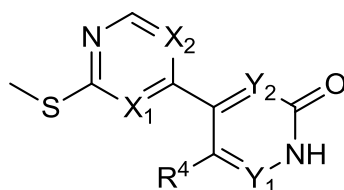


10.2

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^3 y R^4 y X son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción es una alquilación. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base es KHMDS o KOt-Bu. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es THF, 2-metiltetrahidrofurano o dioxano. En determinadas modalidades, la reacción incluye un catalizador. En determinadas modalidades, el catalizador es un yoduro de tetrabutilamonio.

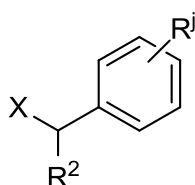
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.3**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10.1**:



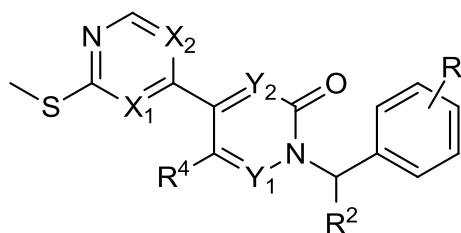
10.1

con un compuesto de Fórmula **3.1**:



3.1

para preparar un compuesto de Fórmula **10.3**:

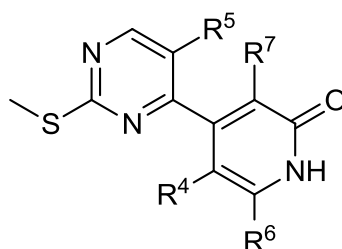


10.3

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^4 , R^j y X son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción es una alquilación. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base es KHMDS o KO t -Bu. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es THF, 2-metiltetrahidrofurano o dioxano. En determinadas modalidades, la reacción incluye un catalizador. En determinadas modalidades, el catalizador es un yoduro de tetrabutilamonio. En determinadas modalidades, los intermedios **3.1** y **10.3** están sustituidos por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, los intermedios **3.1** y **10.3** están sustituidos por 1 o 2 grupos R^j .

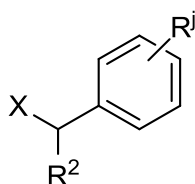
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **3.2**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1.4**:



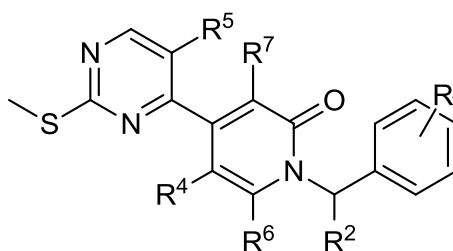
1.4

con un compuesto de Fórmula **3.1**:



3.1

para preparar un compuesto de Fórmula **3.2**:



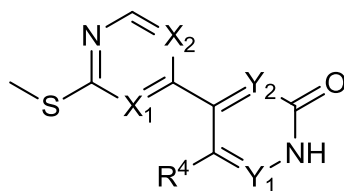
3.2

donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^j y X son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción es una alquilación. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base es KHMDS o KOt-Bu. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es THF, 2-metiltetrahidrofurano o dioxano. En determinadas modalidades, la reacción incluye un catalizador. En determinadas modalidades, el catalizador es yoduro de tetrabutilamonio. En determinadas modalidades, los intermedios **3.1** y **10.3** están sustituidos por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, los intermedios **3.1** y

10.3 están sustituidos por 1 o 2 grupos R^j .

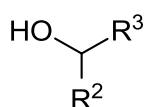
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.2**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10.1**:

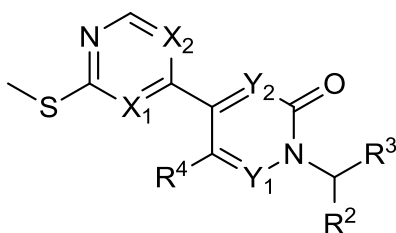


10.1

con un compuesto que tiene la estructura:



para preparar un compuesto de Fórmula **10.2**:

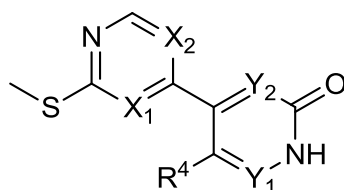


10.2

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción es una reacción de Mitsunobu. En determinadas modalidades, la reacción incluye DIAD y PPh_3 . En determinadas modalidades, la reacción es en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es THF.

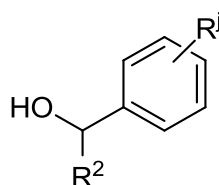
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.3**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10.1**:



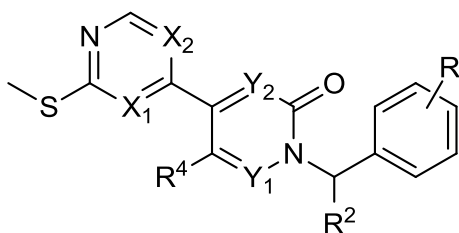
10.1

con un compuesto de Fórmula **4.1**:



4.1

para preparar un compuesto de Fórmula **10.3**:

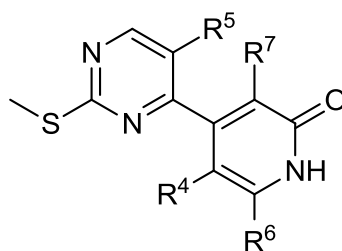


10.3

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^4 y R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción es una reacción de Mitsunobu. En determinadas modalidades, la reacción incluye DIAD y PPh_3 . En determinadas modalidades, la reacción es en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es THF. En determinadas modalidades, los intermedios **4.1** y **10.3** están sustituidos por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, los intermedios **4.1** y **10.3** están sustituidos por 1 o 2 grupos R^j .

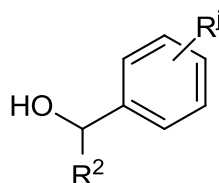
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **3.2**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **1.4**:



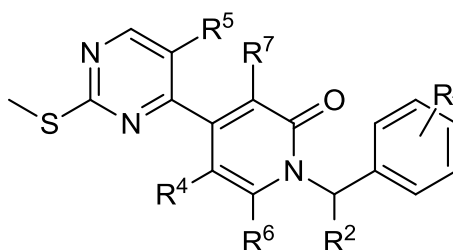
1.4

con un compuesto de Fórmula **4.1**:



4.1

para preparar un compuesto de Fórmula **3.2**:

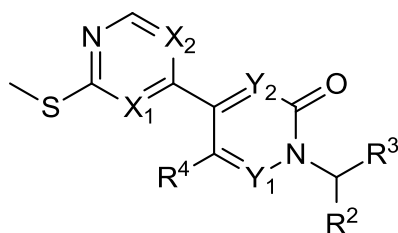


3.2

donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción es una reacción de Mitsunobu. En determinadas modalidades, la reacción incluye DIAD y PPh_3 . En determinadas modalidades, la reacción es en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es THF. En determinadas modalidades, los intermedios **4.1** y **3.2** están sustituidos por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, los intermedios **4.1** y **3.2** están sustituidos por 1 o 2 grupos R^j .

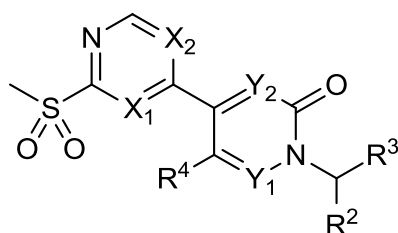
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.6**, que comprende:

oxidar un compuesto de Fórmula **10.2**:



10.2

para preparar un compuesto de Fórmula **10.6**:

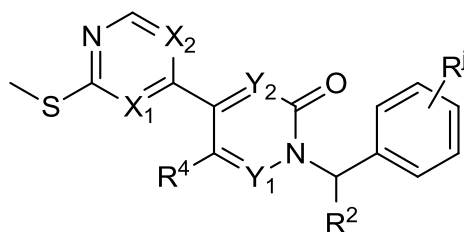


10.6

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la oxidación es con *m*CPBA. En determinadas modalidades, la oxidación es en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es DCM.

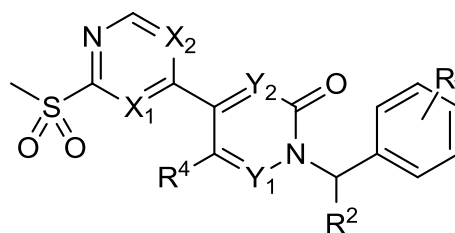
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.7**, que comprende:

oxidar un compuesto de Fórmula **10.3**:



10.3

para preparar un compuesto de Fórmula **10.7**:

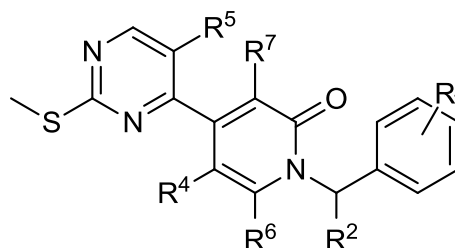


10.7

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^2 , R^4 y R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la oxidación es con *m*CPBA. En determinadas modalidades, la oxidación es en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es DCM. En determinadas modalidades, los intermedios **10.3** y **10.7** están sustituidos por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, los intermedios **10.3** y **10.7** están sustituidos por 1 o 2 grupos R^j .

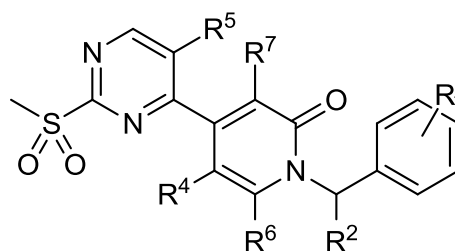
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **8.1**, que comprende:

oxidar un compuesto de Fórmula **3.2**:



3.2

para preparar un compuesto de Fórmula **8.1**:

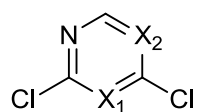


8.1

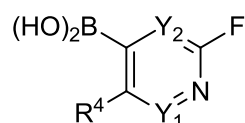
donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^j son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la oxidación es con *m*CPBA. En determinadas modalidades, la oxidación es en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es DCM. En determinadas modalidades, los intermedios **3.2** y **8.1** están sustituidos por 0 a 3 grupos R^j . En determinadas modalidades, los intermedios **3.2** y **8.1** están sustituidos por 1 o 2 grupos R^j .

En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **10.8**, que comprende:

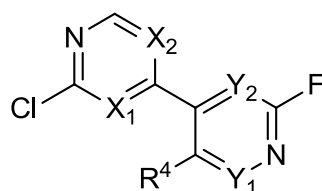
(a) acoplar un compuesto que tiene la estructura:



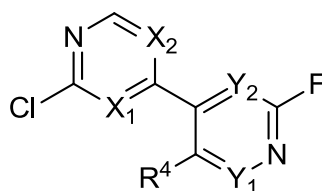
con un compuesto que tiene la estructura:



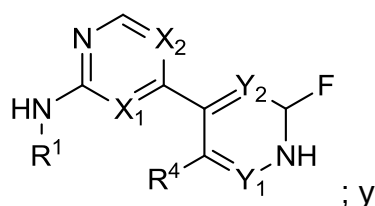
para preparar un compuesto que tiene la estructura:



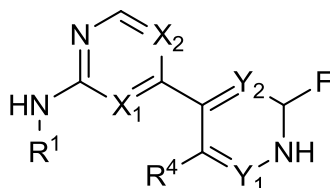
(b) hacer reaccionar el compuesto que tiene la estructura:



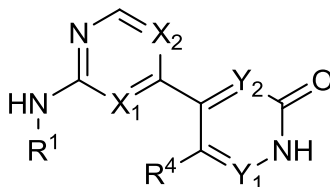
con NH_2R^1 para preparar un compuesto que tiene la estructura:



(c) hidrolizar el compuesto que tiene la estructura:



para preparar un compuesto de Fórmula **10.8**:

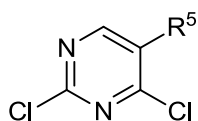


10.8

donde X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R^1 y R^4 son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) es un acoplamiento de Suzuki. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) incluye un catalizador de Pd. En determinadas modalidades, el catalizador de Pd en el Paso (a) es $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base en el Paso (a) es Na_2CO_3 . En determinadas modalidades, la reacción en el Paso (b) se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base en el Paso (b) es una base de Hunig. En determinadas modalidades, la reacción en el Paso (b) se realiza en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente en el Paso (b) es *N,N*-dimetilacetamida o 2-butanol. En determinadas modalidades, la reacción en el Paso (b) se realiza con calor. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (c) se realiza con un ácido acuoso. En determinadas modalidades, el ácido en el Paso (c) es HCl. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (c) se realiza con una base. En determinadas modalidades, la base en el Paso (c) es NaOH.

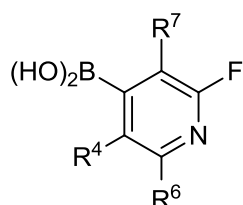
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **9.4**, que comprende:

(a) acoplar un compuesto de Fórmula **9.1**:



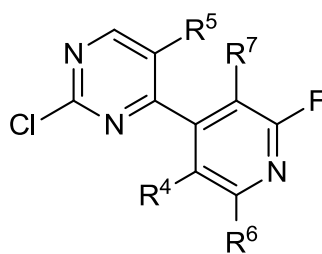
9.1

con un compuesto de Fórmula **1.2**:



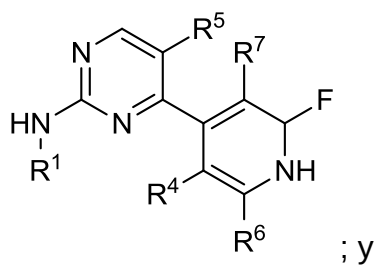
9.1

para preparar un compuesto de Fórmula **9.2**:



9.2

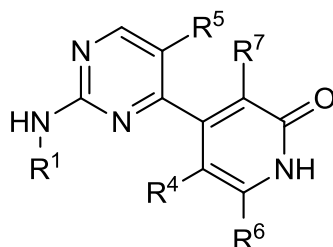
(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **9.2** con NH_2R^1 para preparar un compuesto de Fórmula **9.3**:



; y

9.3

(c) hidrolizar el compuesto de Fórmula **9.3** para preparar un compuesto de Fórmula **9.4**:



9.4

donde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) es un acoplamiento de Suzuki. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) incluye un catalizador de Pd. En determinadas modalidades, el catalizador de Pd en el Paso (a) es $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. En determinadas modalidades, el acoplamiento en el Paso (a) se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base en el Paso (a) es Na_2CO_3 . En determinadas modalidades, la reacción en el Paso (a) se realiza en presencia de una base. En determinadas modalidades, la base en el Paso (b) es una base de Hunig. En determinadas modalidades, la reacción en el Paso (b) se realiza en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente en el Paso (b) es *N,N*-dimetilacetamida o 2-butanol. En determinadas modalidades, la reacción en el Paso (b) se realiza con calor. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (c) se realiza con un ácido acuoso. En determinadas modalidades, el ácido en el Paso (c) es HCl. En determinadas modalidades, la hidrólisis en el Paso (c) se realiza con una base. En determinadas modalidades, la base en el Paso (c) es NaOH.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

Puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separa y/o purifica (en lo sucesivo se separa) hasta el grado deseado de homogeneidad por métodos comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización a partir de un solvente o mezcla de

solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier cantidad de métodos incluyendo, por ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía de fase inversa y fase normal; de exclusión de tamaño; de intercambio iónico; a presión alta, media y baja; cromatografía analítica a pequeña escala; de lecho móvil simulado ("SMB") y de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa fina a pequeña escala y ultrarrápida. Un experto en la técnica aplicará técnicas que más probablemente logren la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y químicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna de HPLC quiral.

Un único estereoisómero, por ej., un enantiómero, sustancialmente libre de sus estereoisómeros se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., *et ál.* "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr. Vol. 113, No. 3 (1975): pp. 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales descritos en la presente se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos

quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

Siguiendo el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de las bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

De manera alternativa, por el método (2), el sustrato a ser resuelto se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivación quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tales como éster de mentilo, por ej., (-) mentil cloroformato en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, Peyton. "Resolution of ($\pm$)-5-Bromonornicotine.

Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity.” J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), de la mezcla racémica y analizar el espectro ^1H NMR para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111).

Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Lough, W.J., ed. Chiral Liquid Chromatography. Nueva York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, *et ál.* “Optical resolution of dihidropiridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase.” J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990): pp. 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

La determinación de la actividad de ERK de un compuesto de Fórmula I es posible por una cantidad de métodos de detección directa e indirecta. Determinados ejemplos de compuestos descritos en la presente se sometieron a ensayos por su ensayo de inhibición de ERK (Ejemplo Biológico 1). El intervalo de actividades de unión a ERK fue menor que 1 nM (nanomolar) a alrededor de 10 μM (micromolar). Un ensayo de función basado en células (Ejemplo Biológico 2) se usó para determinar el efecto de los inhibidores de ERK en la señalización corriente abajo mediante el ensayo de la fosforilación de P90RSK.

ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar por cualquier vía conveniente apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ej., comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, atomizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ej., diluyentes, portadores, modificadores de pH, endulzantes, agentes de volumen y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto descrito en la presente y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ej., Ansel, Howard C., *et ál.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et ál.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más amortiguadores, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, auxiliares

de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto que se describe en la presente o la composición farmacéutica de este) o para colaborar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE LA INVENCION

También se proporcionan métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediante la administración de uno o más compuestos descritos en la presente, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En determinadas modalidades, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer. En determinadas modalidades, el cáncer se puede seleccionar de mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, NSCLC, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, de colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colorrecto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia. En determinadas modalidades, el trastorno de cáncer es melanoma. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer tiroideo. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de ovarios. En determinadas modalidades, el

cáncer es leucemia mielógena aguda. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia mielomonocítica crónica. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia mielógena crónica. En determinadas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En determinadas modalidades, el cáncer es leucemia mieloide.

En determinadas modalidades, el trastorno inflamatorio se puede seleccionar de artritis, lumbalgia, enfermedad inflamatoria intestinal y reumatismo.

TERAPIA COMBINADA

Los compuestos descritos en la presente y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratamiento. Los compuestos descritos en la presente se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un agente antihiperproliferativo (o anticáncer) que funciona mediante la acción en una proteína diana diferente. El segundo compuesto de la formulación combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferentemente tiene actividades complementarias al compuesto descrito en la presente, de forma tal que no se afecten negativamente entre sí. Tales moléculas están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son eficaces para los fines deseados. Los compuestos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana o distante en el tiempo.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen con fines de ilustración. Sin embargo, se deberá entender que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un método para la práctica de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una cantidad de otros compuestos descritos en la presente, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados se puede realizar de forma exitosa mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ej., protegiendo de forma apropiada los grupos de interferencia, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica y no los descritos, y/o realizando modificaciones de rutina de condiciones de reacción. De manera alternativa, se reconocerá que otras reacciones descritas en la presente o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos descritos en la presente.

En los Ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se compraron de distribuidores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, o TCI, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo.

Las reacciones establecidas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en solventes anhidros y los matraces de reacción se equiparon típicamente con tapones de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. Los objetos de cristal se secaron en un horno y/o se secaron a calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna en gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters) (salvo que se especifique lo contrario). Los espectros de ^1H NMR se registraron en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Los espectros de ^1H -NMR se obtuvieron como soluciones CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6D_6 , CD_3CN (reportados en ppm), usando tetrametilsilano (0.00 ppm) o solvente residual (CDCl_3 : 7.26 ppm; CD_3OD : 3.31 ppm; D_2O : 4.79 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 2.50 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2.05 ppm; C_6D_6 : 7.16 ppm; CD_3CN : 1.94 ppm) como el estándar de referencia. Cuando se reportan multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ampliado), dd (doble de dobletes), dt (doble de tripletes). Cuando se dan constantes de acoplamiento se reportan en Hertz (Hz).

Ejemplo biológico 1

Ensayo enzimático de ERK-2

Los compuestos se sometieron a prueba en un ensayo enzimático usando ERK-2 humano (Cinasa activada por mitógenos 1), expresado de forma recombinante como una proteína de fusión de 6-His del extremo *n* terminal en *E. coli* y que corresponde a aa 8-360. El sustrato usado fue el péptido Omnia fluorescente S/T17 (Invitrogen de Carlsbad, CA; Cat. KNZ1171C). Los compuestos de prueba se diluyeron en dimetilsulfóxido ("DMSO") en diluciones en series de 3 a concentraciones finales de 100x. Además del compuesto, el ensayo contenía 50 mM de HEPES [pH 7.3], 10 mM de MgCl_2 , 1 mM de DTT, 0.005% Triton-X100, 5 nM de enzima ERK-2, 6.25 μM de sustrato de péptido S/T17 y 25 μM de ATP (que corresponde al K_m observado) por un volumen de reacción total de 25 μL . El ensayo se realizó a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanca de 384 pocillos (Nunc, Inc de Naperville, IL; Cat. 267462) recogiendo datos cada 50

segundos durante aproximadamente 30 minutos en un lector de placa Envision (PerkinElmer, Inc. de Waltham, MA); Excitación 340 nm/Emisión 495 nm. Los datos recogidos de cada pocillo se ajustaron en una línea recta y las velocidades resultantes se usaron para calcular el porcentaje de control. El porcentaje de control se graficó en comparación la concentración del compuesto y los valores de IC₅₀ se determinaron usando un ajuste de cuatro parámetros.

Ejemplo biológico 2

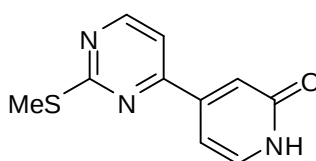
Ensayo de fosforilación de P90RSK(Ser380) celular

La inhibición de la fosforilación de P90RSK(Ser380) estimulado por PMA se determinó mediante el siguiente ensayo mecanístico celular *in vitro*, que comprende incubar células con un compuesto durante 1.5 horas y cuantificar la señal de pP90RSK(Ser380) fluorescente en células fijas y normalizar según la señal GAPDH.

Las células HepG2 se obtuvieron de ATCC y se cultivaron en DMEM complementado con suero fetal bovino al 10%. Las células se colocaron en placas de 96 pocillos a 35,000 células/pocillo y se dejaron unir durante la noche a 37 °C/5% CO₂. Los compuestos diluidos se agregaron luego a una concentración final de DMSO al 0.5%. Luego de la incubación del compuesto durante 1.5 horas, las células se estimularon con adición de 13-acetato de forbol 12-miristato ("PMA") a una concentración final de 100 ng/mL; la estimulación de PMA fue una incubación de 30 minutos a 37 °C/5% de CO₂. Luego de una estimulación de PMA durante 30 minutos, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato ("PBS") y se ajustaron en formaldehído al 3.7% en PBS a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. Esto fue seguido de otro lavado en PBS y luego permeabilización en 100% de MeOH a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. Luego de la incubación por permeabilización, las células se lavaron en PBS/0.05% de Tween-20, seguido de

un bloque en solución amortiguadora de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) durante al menos 1 hora. Los anticuerpos para P90RSK(Ser380) fosforilado (Cell Signaling #9335, monoclonal de conejo) y GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, monoclonal de ratón) se agregaron a las células y se incubaron durante la noche a 4 °C. El anticuerpo pP90RSK(Ser380) se usó a una dilución de 1:250; GAPDH se usó a una dilución de 1:10,000. Luego de lavar con PBS/0.05% de Tween-20, las células se incubaron con anticuerpos secundarios marcados de forma fluorescente (Alexa Flour680 anticonejo, Invitrogen Cat#A21109; IRDye800CW antirratón, Rockland Inc. Cat#610-131-121) durante 1 hora. Ambos anticuerpos secundarios se usaron a una dilución de 1:1000. Las células se lavaron luego y se analizaron por fluorescencia a ambas longitudes de onda usando Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). La señal de P90RSK(Ser380) fosforilado se normalizó según la señal GAPDH.

Ejemplo Intermedio A



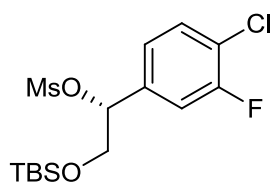
4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Una suspensión de 4-bromo-2-(metiltio)pirimidina (7.00 g, 34.1 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (5.05 g, 35.8 mmol), Na_2CO_3 (10.9 g, 102 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.40 g, 1.71 mmol) en dioxano/ H_2O (100 mL; 1:1) se calentó hasta 85 °C bajo un globo de Ar durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1X). Los orgánicos se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con

hexanos/acetato de etilo (3:1) para proporcionar 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (6.83 g, 90%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.85 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.96 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 2.62 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 222.1$.

Paso B: Una suspensión de 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (6.83 g, 30.9 mmol) en HCl 2N (100 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se colocó en un baño de hielo. El pH se ajustó hasta alrededor de 7 con NaOH 2N (alrededor de 100 mL). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (5.07 g) como un sólido. Este material se colocó en el cartucho de un aparato Soxhlet y se unió a un matraz de 1 L cargado con acetato de etilo (500 mL). El material se extrajo de forma continuada durante 3 días. El precipitado blanco resultante de la capa de acetato de etilo se recogió por filtración (3.3 gramos, 49% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.85 (br, s, 1H), 8.75 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 220.0$.

Ejemplo Intermedio B



Metanosulfonato de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo

Paso A: Se agregó hidruro de sodio (8.549 g, 213.7 mmol, suspensión de 60% en aceite mineral) en porciones a una solución fría de (0 °C) 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (26.07 g, 164.4 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (70.48 g, 197.3 mmol) en THF (400 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta

temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración y la torta de filtrado se lavó con éter. El filtrado se concentró (baño de agua a alrededor de 20 °C), y el residuo se suspendió en hexanos y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos (mayoritariamente PPh_3O) se retiraron por filtración y la torta de filtrado se lavó con hexanos. El filtrado se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (25:1) para proporcionar 1-cloro-2-fluoro-4-vinilbenceno (12.1 g, 47%) como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.74 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=10.8$ Hz, 1H).

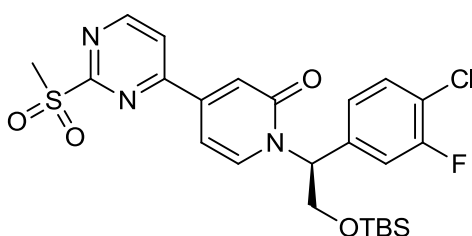
Paso B: Se agregó 1-cloro-2-fluoro-4-vinilbenceno (12.1 g, 77.3 mmol) a una solución fría (0 °C) de AD-mix- β (108 g, 139 mmol) en *t*-BuOH/ H_2O (600 mL; 1:1), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Al otro día, la reacción se colocó en un baño de hielo y se inactivó con Na_2SO_3 sólido (114 g). La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Los orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron para proporcionar (*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol como un aceite. El producto bruto se usó en el Paso C sin purificación.

Paso C: Se agregó imidazol (13.1 g, 193 mmol) a una solución fría (0 °C) de (*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (14.7 g, 77.1 mmol) en DCM (100 mL), seguido de TBSCl (12.8 g, 84.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con agua (50 mL). Las capas se separaron y los orgánicos se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (100:1) para proporcionar (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (11.0 g, 47% en dos pasos). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.96 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s,

3H), 0.06 (s, 3H).

Paso D: Se agregó trietilamina (2.09 mL, 15.0 mmol) a una solución fría (0 °C) de (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (3.05 g, 10.0 mmol) en DCM (100 mL), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0.929 mL, 12.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se inactivó con agua (50 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó, filtró y concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (25:1) para proporcionar metanosulfonato de (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (3.80 g, 99%) como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

Ejemplo Intermedio C



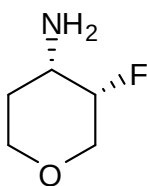
(S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregó KHMDS 1.0M (5.09 mL, 5.09 mmol) como una solución en THF a una suspensión fría (0 °C) de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.93 g, 4.24 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos antes de agregar metanosulfonato de (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (2.44 g, 6.36 mmol) como una solución en THF (5 mL). La reacción se calentó hasta reflujo durante 30 horas y luego se enfrió hasta

temperatura ambiente y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua. Los orgánicos se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) para proporcionar (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (1.35 g, 63%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 506.1, 508.1$.

Paso B: Se agregó *m*CPBA (7.1 g, 29 mmol) a una solución fría (0 °C) de (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (5.8 g, 11 mmol) en DCM (100 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (1X), NaHCO_3 (1X), se secó, filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) para proporcionar (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (5.5 g, 89%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 538.1, 540.0$.

Ejemplo Intermedio D



(3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-amina

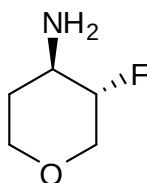
Paso A: Se colocó *bis*-tetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (147 g, 414 mmol; Selectfluor®) en acetonitrilo/agua (800 mL; 1:1) en un matraz de fondo redondo de 3 L y se enfrió hasta 0 °C. Luego se agregó gota a gota una solución de acetonitrilo bien agitada ("ACN") (120 mL) de 4-metoxi-3,6-dihidro-2*H*-piran (45.0 g, 394 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos bajo un baño de hielo, y luego el baño se retiró. La reacción se agitó durante 1 hora adicional. Luego se agregó NaCl sólido (200 g) a la reacción, junto con DCM (300 mL). Una solución de Na₂CO₃ saturado luego se agregó lentamente hasta que el pH fue 10. La reacción luego se vertió en un embudo de separación de 4 L y se extrajo en DCM (3X). La capa acuosa luego se colocó en un extractor líquido-líquido continuo con DCM y se calentó hasta 58 °C durante 18 horas. Los orgánicos combinados luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a 20 °C en el rotovap para proporcionar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH 500:3-500:5) proporcionó el producto 3-fluorodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (30 g, 64.4% de rendimiento).

Paso B: Se colocó 3-fluorodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (30 g, 254 mmol) en 1,2-dicloroetano ("DCE") (800 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó fenilmetanamina (29.8 mL, 267 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Le sigue la adición de NaBH(OAc)₃ (75.4 g, 356 mmol), y luego se agregó gota a gota ácido acético (14.5 mL, 254 mmol; d 1.049). La reacción se agitó durante 2 horas, luego se vertió en NaOH 1M y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (0-40% de ACN en agua para proporcionar el producto *cis* racémico (3*S*,4*S*)- y (3*R*,4*R*)-*N*-bencil-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina (39 g, 73.4% de rendimiento).

Paso C: Los enantiómeros se separaron por cromatografía en una columna Chiralpak IC, 5x25 cm eluyendo con 10% de IPA (0.1% de NH_4OH)/90% de CO_2 a una velocidad de flujo de 300 mL/min y a una temperatura de 40 °C. La contrapresión fue 100 Bar.

Paso D: Se colocó (3*S*,4*S*)-*N*-Bencil-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina (3.7 g, 18 mmol) en MeOH (40 mL) a temperatura ambiente. Se agregó Pd/C (3.8 g, 1.8 mmol), se agitó bajo H_2 durante 18 horas, se filtró y lavó con MeOH, y se concentró para proporcionar el producto (3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina (2.1 g, 100% de rendimiento). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.58-4.44 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).

Ejemplo Intermedio E



(3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina

Paso A: Se colocó 3-fluorodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (34.58 g, 292.8 mmol) en THF (350 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Luego se agregó L-Selectride® (307.4 mL, 307.4 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se agregaron MeOH (35.58 mL, 878.4 mmol) y NaOH 1N (878.4 mL, 878.4 mmol), y la reacción se dejó calentar hasta 0 °C. Luego se agregó cuidadosamente H_2O_2 (99.59 mL, 1464 mmol) gota a gota, y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. Luego se agregó una solución de salmuera saturada (50 mL), y la reacción se concentró para retirar THF y luego se diluyó con DCM (500 mL). La reacción luego

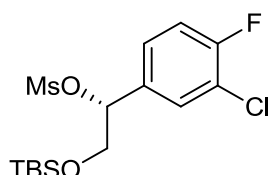
se transfirió a un extractor líquido-líquido continuo, que se calentó a 58 °C durante 24 horas. La fracción orgánica luego se separó, se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/acetato de etilo 5:1-3:1) para proporcionar el producto *cis* racémico (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ol (21 g, 60.2% de rendimiento).

Paso B: Se colocaron (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ol racémicos (15.0 g, 125 mmol), isoindolin-1,3-diona (20.2 g, 137 mmol) y 2-(difenilfosfino)piridina (42.7 g, 162 mmol) en THF (550 mL) a 0 °C. Se agregó diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*terc*-butilo (37.4 g, 162 mmol), y la reacción luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó HCl (156 mL, 624 mmol; 4M en dioxano), y la reacción se agitó durante 2 horas y luego se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en éter y se lavó con HCl 4M (6X). Los sólidos que no se disolvieron en éter se separaron para su posterior purificación (lote 1). Los orgánicos luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se suspendió en THF, y se filtró, proporcionando un producto sólido (lote 2). El filtrado luego se concentró, luego se suspendió en DCM y se filtró. El sólido se descartó. El filtrado se combinó con los primeros dos lotes de sólidos (lotes 1 y 2), se concentró y purificó por cromatografía DCM/MeOH 500:2-500:5 para proporcionar el producto racémico 2-((3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)isoindolin-1,3-diona y 2-((3*R*,4*S*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)isoindolin-1,3-diona (14 g, 45.0% de rendimiento).

Paso C: Los enantiómeros se separaron por cromatografía en una columna Chiralpak IA, 5x25cm eluyendo con 10% de MeOH/DCM (1:1)/90% de CO₂ a una velocidad de flujo de 300 mL/min y a una temperatura de 40 °C. La contrapresión fue 100 Bar.

Paso D: Se colocó 2-((3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)isoindolin-1,3-diona (8.4 g, 34 mmol) en THF/MeOH (160 mL; 1:1). Luego se agregó monohidrato de hidrazina (17 g, 337 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 24 horas, se filtró, lavó con THF y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 500:20-500:25) para proporcionar el producto (3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina (4.0 g, 100% de rendimiento). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.28-4.04 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H).

Ejemplo Intermedio H



Metanosulfonato de (*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etilo

Paso A: Se agregó cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (91.6 mL, 183 mmol) gota a gota a 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetato de etilo (10.0 g, 45.8 mmol) y clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (9.38 g, 96.2 mmol) en THF (500 mL) enfriado con hielo. La mezcla se agitó durante 4.5 horas permitiendo calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se concentró hasta un 1/3 de volumen. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para proporcionar 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (8.51 g, 36.5 mmol, 79.6% de rendimiento) como un aceite.

Paso B: Se agregó bromuro de (3-Cloro-4-fluorofenil)magnesio 0.5M en THF (27.4 mL, 13.7 mmol) gota a gota a 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-metoxi-*N*-

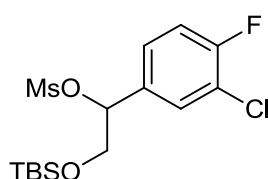
metilacetamida (2.00 g, 8.57 mmol) en THF (20 mL) enfriado con hielo. La mezcla se tornó turbia luego de agregar alrededor de la mitad del reactivo de Grignard. Esta se agitó en un baño de hielo durante 2 horas, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró para retirar el THF. El residuo acuoso se extrajo con dos porciones de DCM. Las capas de DCM combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron para proporcionar un producto bruto (3.62 g) como un aceite. Este se absorbió en hexano y se purificó en un tapón en gel de sílice con hexano hasta que el producto comenzó a eluir, luego hexano/EtOAc 15:1. Las fracciones que contenían el producto proporcionaron 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (2.28 g, 7.53 mmol, 87.9% de rendimiento) como un aceite.

Paso C: El complejo dietilanilina-borano (1.34 mL, 7.53 mmol) se agregó a (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborolo 1.0M en tolueno (0.753 mL, 0.753 mmol) en MTBE (45 mL). La mezcla se calentó a 40 °C durante 15 minutos (la solución se tornó turbia), luego se agregó gota a gota una solución de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (2.28 g, 7.53 mmol) en MTBE (25 mL) a la mezcla a 40 °C. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 30 minutos, se enfrió y se trató con MeOH (3 mL) que se agregó gota a gota. La solución resultante se trató con HCl 1M (10 mL), se diluyó con agua, y se extrajo con 2 porciones de DCM. El DCM se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto como un aceite. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con hexano/EtOAc 50:1 para 48 fracciones, luego hexano/EtOAc 15:1 para 36 fracciones. Las fracciones 40-68 contenían (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanol (2.60 g, 8.53 mmol, 113% de rendimiento) como un aceite con impurezas menores.

Paso D: Se agregó trietilamina (0.480 mL, 3.44 mmol) a (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanol (0.70 g, 2.30 mmol) en DCM (10 mL) enfriado en hielo, y luego se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.213 mL, 2.76

mmol). Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar metanosulfonato de (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etilo (0.87 g, 2.27 mmol, 98.9% de rendimiento) como un aceite. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (d, 6H).

Ejemplo Intermedio I



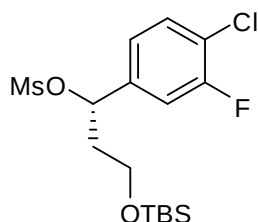
Metanosulfonato de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etilo

Paso A: Una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (2.00 g, 10.3 mmol) en THF seco (40 mL) se colocó en un baño de hielo, y se agregó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (24.8 mL, 12.4 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y NH_4Cl acuoso saturado. Los orgánicos se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1) para proporcionar 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (2.92 g, 9.58 mmol, 92.8% de rendimiento) como un aceite.

Paso B: Se agregó trietilamina ("TEA") (0.741 mL, 5.31 mmol; d. 0.726) a una solución fría (0 °C) de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (1.08 g, 3.54 mmol) en DCM (10 mL), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0.329 mL, 4.25 mmol). Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, y

la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó, se filtró y concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (1.30 g, 3.39 mmol, 95.8% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.32 (d, 1H).

Ejemplo Intermedio J



Metanosulfonato de (S)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propilo

Paso A: Se combinó 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (15.0 g, 94.6 mmol) con ácido malónico (10.8 g, 104 mmol) y piridina (11.5 mL, 142 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó 1 hora. Luego a mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó 16 horas. Se agregaron hielo (100 g) y HCl 6M (25 mL), y la mezcla se agitó durante una hora. La precipitación se filtró, lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar ácido (*E*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrílico (17.6 g, 87.7 mmol, 92.7% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Se suspendió ácido (*E*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrílico (17.3 g, 86.24 mmol) en etanol (200 mL) y se agregó clorotrimetilsilano (24.00 mL, 189.7 mmol). La mezcla luego se agitó durante 20 horas y se evaporó, para proporcionar 3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (19.65 g, 85.94 mmol, 99.65% de rendimiento) como un aceite, que luego se solidificó.

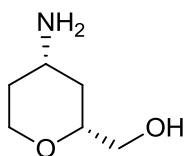
Paso C: Se combinó 3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (18.3 g, 80.0 mmol) con tolueno (200 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Luego se agregó hidruro de diisobutilaluminio ("DIBAL-H") (100 g, 176 mmol) (25% en tolueno) durante una hora. La reacción luego se dejó agitar y calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de agitar durante una hora adicional, la reacción se inactivó con hielo (200 g), y se agregó lentamente HCl 6M (100 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo una vez con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron para proporcionar un sólido ceroso, que se trituró con hexanos para proporcionar (*E*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)prop-2-en-1-ol (14.0 g, 75.0 mmol, 93.7% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Se disolvió D-tartrato de diisopropilo (1.690 mL, 8.038 mmol) en diclorometano (500 mL) y se enfrió hasta -20 °C. Se agregaron en serie tamices moleculares de 4Å en polvo activados (3 g), isopropóxido de titanio(IV) (1.570 mL, 5.359 mmol) e hidroperóxido de *terc*-butilo (19.49 mL, 107.2 mmol; en decano), y la mezcla se agitó durante 1 hora a -20 °C. Se disolvió (*E*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)prop-2-en-1-ol (10.0 g, 53.59 mmol) en diclorometano (25 mL) y se trató con tamices moleculares de 4Å (1.0 g) durante 1 hora. Esta mezcla se agregó a la mezcla inicial durante 20 minutos y se continuó la agitación durante otras 3 horas a -20 °C. La reacción luego se inactivó mediante la adición de una mezcla de una solución de NaCl saturado (3 mL) y 50% p/v de NaOH (3 mL). Se agregó éter (100 mL), y la mezcla se dejó calentar hasta 10 °C. Luego de agitar durante 10 minutos a esta temperatura, se agregaron MsSO₄ (5 g) y Celite® (2 g), y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales. Luego la mezcla se dejó reposar y se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con éter. Luego se evaporaron los solventes, y el sólido resultante se trituró con hexano para proporcionar ((2*R*,3*R*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)oxiran-2-il)metanol (10.55 g, 52.07 mmol, 97.17% de rendimiento) como un sólido.

Paso E: Se disolvió ((2*R*,3*R*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)oxiran-2-il)metanol (10.55 g, 52.07 mmol) en 1,2-dimetoxietano (150 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó gota a gota hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio ("Red-Al") (17.46 mL, 57.28 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con éter (250 mL) y se inactivó con una solución HCl (20 mL, HCl 6M + 60 mL de agua). Luego de agitar durante 30 minutos, la fase acuosa se separó y extrajo dos veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, y se evaporaron para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1,3-diol (10.5 g, 51.31 mmol, 98.55% de rendimiento) como un aceite espeso.

Paso F: Se disolvió (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1,3-diol (10.5 g, 51.3 mmol) en diclorometano (200 mL) y se agregó imidazol (8.73 g, 128 mmol). Luego la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de *terc*-butildimetilsilo (9.67 g, 64.1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con diclorometano hasta 250 mL y se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio, se secó y evaporó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con 5-10% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar (S)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-ol (8.40 g, 26.3 mmol, 51.3% de rendimiento) como un aceite.

Paso G: Se disolvió (S)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-ol (0.600 g, 1.88 mmol) en diclorometano (10 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó TEA (0.393 mL, 2.82 mmol; d. 0.726), seguido de cloroanhídrido de ácido metanosulfónico (0.175 mL, 2.26 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano hasta 100 mL, se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio, se secó y evaporó para proporcionar metanosulfonato de (S)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil) propilo (0.74 g, 1.86 mmol, 99.1% de rendimiento) como un aceite.

Ejemplo Intermedio M*cis*-(4-aminotetrahydro-2*H*-piran-2-il)metanol

Paso A: Una solución de ZnCl (0.63 g, 4.6 mmol) en THF anhidro (15 mL) se agregó a una solución de 1-metoxi-3-(trimetilsililo)-1,3-butadieno (7.94 g, 46.0 mmol) y glioxilato de etilo (7.05 g, 69.0 mmol) en tolueno (30 mL) a temperatura ambiente. Luego de agita durante 30 minutos, se agregó agua (30 mL) y TFA (2 mL), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Luego de la concentración, el residuo se dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar éster etílico del ácido 4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-carboxílico (8.0 g, 100% de rendimiento) como un aceite, que se llevó al próximo paso sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz 3H); LCMS (ESI) m/z : 171 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso B: Una mezcla de éster etílico del ácido 4-oxo-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-carboxílico (8.0 g, 46 mmol) y Pd/C (10%, 0.20 g) en acetato de etilo (70 mL) se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice usando 30% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar éster etílico del ácido 4-oxo-tetrahydro-piran-2-carboxílico (2.62 g, 33% de rendimiento) como un aceite. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.61–2.74 (m, 3H), 2.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Paso C: Se agregó $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (4.26 g, 15.0 mol) a una solución agitada de 4-oxo-tetrahidro-2*H*-piran-2-carboxilato de etilo (1.8 g, 10 mol) en THF y CH_3OH (v/v = 3:1, 100 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ (4.22 g, 20.0 mol) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se mantuvo en una heladera a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. Se agregó acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de salmuera (2 mL). Luego de agitarse durante 30 minutos, el sólido se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó por columna en gel de sílice usando 1% de metanol en acetato de etilo para proporcionar 4-(bencilamino)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carboxilato de *cis*-etilo (1.4 g, 51% de rendimiento) como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 5H), 4.23 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 10.0\text{ Hz}$, 2H), 1.86 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/z : 264.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso D: Se agregó LiAlH_4 (1.0 g, 26 mol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución agitada de 4-(bencilamino)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carboxilato de *cis*-etilo (1.3 g, 5.0 mol) en THF anhidro (50 mL). Luego de agitarse durante 1 hora, la reacción se inactivó mediante adición en serie y lenta de agua (1 mL), 15% de NaOH (1 mL), y agua (3 mL). La sal inorgánica se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc (50 mL), se secó y concentró para proporcionar *cis*-4-(bencilamino)-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (1.1 g, 100% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 222.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso E: Una mezcla de *cis*-4-(bencilamino)-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (1.1 g, 5.0 mol) y Pd/C (10%, 0.10 g) en metanol (20 mL) se agitó en hidrógeno (1 atm) durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró para proporcionar *cis*-(4-aminotetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (500 mg, 77% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 132.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se comprenderá que las modalidades enumeradas no pretenden limitar la invención a esas modalidades. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones. Por lo tanto, la descripción que antecede se considera ilustrativa solamente de los principios de la invención.