

**DERIVADOS DE PIRIMIDINONA, PIRIDAZINONA, PIRIDINONA O  
TRIAZINONAS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y  
USOS DE LOS MISMOS**

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)).

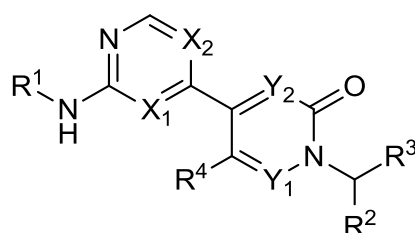
Por lo tanto, los inhibidores moleculares pequeños de la actividad de ERK (es decir, actividad de ERK1 y/o ERK2) serían útiles para tratar a una gran variedad de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y 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.

Más específicamente, un aspecto proporciona compuestos de Fórmula I:



I

o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente.

Otro aspecto proporciona compuestos de Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otro aspecto proporciona un método para tratar un trastorno hiperproliferativo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, a un

paciente que lo necesita. El compuesto se puede administrar solo o se puede administrar conjuntamente con al menos otro compuesto anti-proliferativo o quimioterapéutico.

Otro aspecto proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en una célula, que comprende tratar la célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad eficaz para atenuar o eliminar la actividad de la cinasa ERK.

Otro aspecto proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por ERK, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen, de modo no taxativo, trastornos hiperproliferativos, tales como el cáncer.

Otro aspecto proporciona métodos para tratar o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerígenas.

Otro aspecto proporciona un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o

**X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, al mamífero.

Otro aspecto proporciona el uso de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** o **X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

Otro aspecto proporciona un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** o **X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

Otro aspecto proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** o **X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto proporciona intermedios para preparar compuestos de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** o **X**. Se pueden utilizar determinados compuestos de las Fórmulas como intermedios para otros compuestos de las Fórmulas.

Otro aspecto incluye 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., R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sub>1</sub> 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 compuestos de Fórmula I exhiben tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos son el resultado de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. En general, los tautómeros existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual usualmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas concuerden con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tal como acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen tautómeros de ceto/enol ( $\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=CH-}$ ), amida/ácido imídico ( $\text{-C(=O)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=N-}$ ) y amidina ( $\text{-C(=NR)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-NHR)=N-}$ ). Los últimos dos son particularmente comunes en anillos heteroarilo y heterocíclicos, y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

El experto en la técnica reconocerá que algunos de los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y mezclas enriquecidas en un enantiómero, así como diastereómeros cuando hay dos centros quirales, y las mezclas parcialmente enriquecidas con diastereómeros específicos están comprendidos en el alcance de la presente invención. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales (por ej., enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de Fórmula I y, cuando corresponde, las formas tautoméricas individuales de estos.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener un centro básico y las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato e hidrogenofosfato. Los ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen sales de acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D y L lactato, D y L tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Berge, Stefen M., *et ál.* "Pharmaceutical salts." J. Pharm. Sci. Tomo 66, No. 1 (1977): 1-19, y Paulekuhn, G. Steffen, *et ál.* "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database." J. Med. Chem. Tomo 50, No. 26 (2007): 6665-6672.

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 alquiloC<sub>1-10</sub>. En determinadas modalidades, alquilo es alquiloC<sub>1-6</sub>.

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)<sub>2</sub>. 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, carbocadona, 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); brioestatina; 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; pancratiestatina; 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  $\gamma$ 1I y caliqueamicina  $\omega$ 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; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamnil; 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"-tríclorotrietilamina; 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.

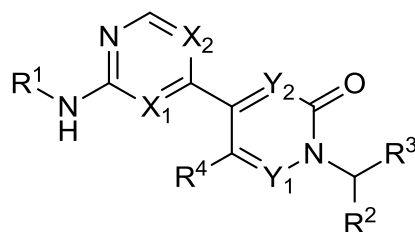
El término "mamífero" significa un animal de sangre caliente que padece o tiene riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e incluye, de modo no taxativo, cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo humanos.

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  $\beta$ -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.

Una modalidad proporciona compuestos de Fórmula I:



I

o un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde:

$X_1$  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 $C_3-C_6$  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  $OR^d$ , (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno,  $OR^e$ , óxido, 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  $OR^d$ , 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  $OR^d$ ;

$R^2$  se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (c) alqueno $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (d) alquino $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (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  $R^g$ , 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)  $(CR^hR^i)_x$ -fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos  $R^j$ , (b)  $(CR^hR^i)_x$ -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), donde el heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos  $R^j$ , (c)  $(CR^hR^i)_x$ -(heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros), donde el heterociclo se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos  $R^j$ , y (d)

$(CR^hR^i)_x$ -(heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros), donde el heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con 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

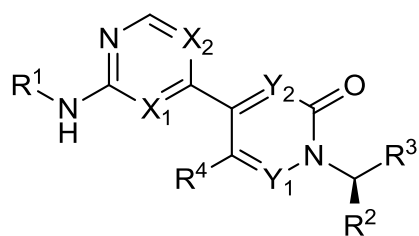
x es 0 o 1.

En otra modalidad, se proporcionan los compuestos de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En determinadas modalidades,  $X_1$  se selecciona de CH y N; y  $X_2$  se selecciona de  $CR^5$  y N; donde solamente uno de  $X_1$  y  $X_2$  puede ser N.

En determinadas modalidades,  $Y_1$  se selecciona de  $CR^6$  y N; e  $Y_2$  se selecciona de  $CR^7$  y N; donde solamente uno de  $Y_1$  y  $Y_2$  puede ser N.

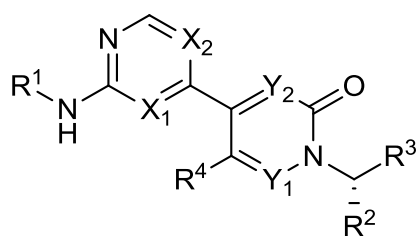
En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la orientación estereoquímica representada por la Fórmula II:



II

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente.

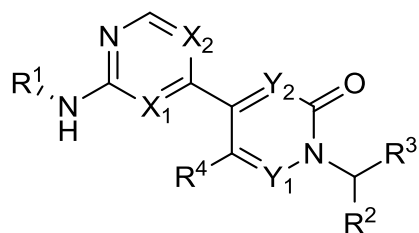
En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la orientación estereoquímica representada por la Fórmula III:



III

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente.

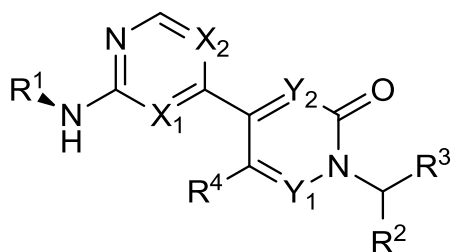
En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la orientación estereoquímica representada por la Fórmula IV:



IV

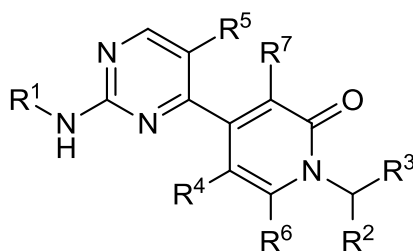
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la orientación estereoquímica representada por la Fórmula V:

**V**

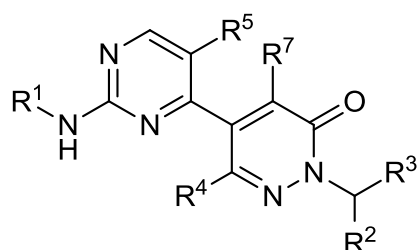
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la Fórmula VI:

**VI**

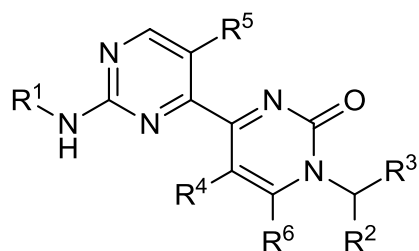
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la Fórmula VII:

**VII**

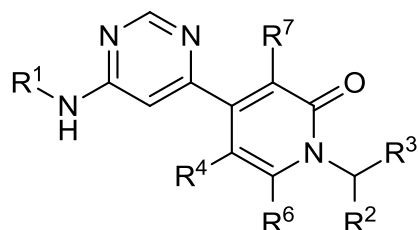
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la Fórmula **VIII**:

**VIII**

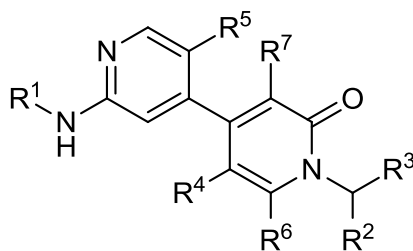
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la Fórmula **IX**:

**IX**

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la presente.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención tienen la Fórmula X:



**X**

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la presente.

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 $C_3$ - $C_6$  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  $OR^d$ , (e) un heteroarilo de 5 a 6

miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno,  $OR^e$ , óxido, 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  $OR^d$ , 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  $OR^d$ ;

$R^2$  se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (c) alqueno $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $OR^f$ , (d) alquino $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $OR^f$ , (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  $R^g$ , 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)  $(CR^hR^i)_x$ -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 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 alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, NH<sub>2</sub>, NH(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y N(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

cada  $R^g$  es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^h$  y  $R^i$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, OR<sup>k</sup> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por OR<sup>m</sup>;

cada  $R^j$  se selecciona independientemente de halógeno, CN, ciclopropilo, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por halógeno y alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por halógeno;

$R^k$  y  $R^m$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y x es 0 o 1.

En determinadas modalidades:

$X_1$  se selecciona de CH y N;

$X_2$  se selecciona de CR<sup>5</sup> y N;

$Y_1$  se selecciona de CR<sup>6</sup> y N;

$Y_2$  se selecciona de CR<sup>7</sup> y N;

$R^1$  se selecciona de (a) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, oxo, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y un heterociclo de 3 a 7 miembros, (b) cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, CN y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>, (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>, (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, oxo, CN,

cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>, (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>e</sup>, óxido, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo y OR<sup>d</sup>, y (f) un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, oxo, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y oxo, (c) alquenciloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>, (d) alquiniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>, (e) cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de (a) (CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>)<sub>x</sub>-fenilo, donde el fenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos R<sup>j</sup>, (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>j</sup>, (c) un heterociclo de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>j</sup>, y (d) un heteroarilo de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>j</sup>;

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno

y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sup>g</sup> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, OR<sup>k</sup> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por OR<sup>m</sup>;

cada R<sup>j</sup> se selecciona independientemente de halógeno, CN, ciclopropilo, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por halógeno y alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por halógeno;

R<sup>k</sup> y R<sup>m</sup> son independientemente hidrógeno o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

x es 0 o 1.

En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> se selecciona de (a) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, oxo, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 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)<sub>2</sub>, (b) cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, CN y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>, (c) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>, (d) un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, OR<sup>a</sup>, oxo, CN, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno y OR<sup>d</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros

opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno,  $OR^e$ , óxido, 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 $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno a seis grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ , 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 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 $C_1-C_3$ , (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 $C_1-C_3$  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  $S(=O)_2$ , (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos seleccionados 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 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 alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>.

En determinadas modalidades, cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

En determinadas modalidades, cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

En determinadas modalidades, cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>d</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.

En determinadas modalidades, cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En determinadas modalidades, cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de metilo y etilo.

En determinadas modalidades, cada R<sup>1</sup> 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, tetrahidrodioxotioipiran-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, R<sup>1</sup> 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-oxadiazol-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 $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno a seis grupos independientemente seleccionados de halógeno,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ , 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 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 $C_1-C_3$ , (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 $C_1-C_3$  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  $S(=O)_2$ , (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 $C_1-C_3$  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 $C_1-C_3$  y oxo.

En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> 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, 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, R<sup>1</sup> 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, 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,  $R^1$  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.

En determinadas modalidades,  $R^1$  es alquilo $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido por uno a seis grupos independientemente seleccionados de halógeno,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ , 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  $S(=O)_2$ . En determinadas modalidades,  $R^1$  es alquilo $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ , cicloalquilo $C_3$ - $C_6$  y un heterociclo de 3 a 7 miembros, donde el heterociclo contiene un heteroátomo O. En determinadas modalidades,  $R^1$  es alquilo $C_1$ - $C_6$  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 cicloalquilo $C_3$ - $C_7$  opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo $C_1$ - $C_3$  y  $OR^a$ . En determinadas modalidades,  $R^1$  es cicloalquilo $C_3$ - $C_7$

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, alquilo $C_1-C_3$  y  $OR^a$ . En determinadas modalidades,  $R^1$  es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquilo $C_1-C_3$ . 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 alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por OR<sup>d</sup>, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)<sub>2</sub>. En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> 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<sup>1</sup> es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR<sup>a</sup> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por OR<sup>d</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>. En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>. En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, OR<sup>a</sup> y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por OR<sup>d</sup>, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)<sub>2</sub>. En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> es un heterociclo saturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)<sub>2</sub>. En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> 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 alquilo $C_1-C_3$  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 uno 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 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, 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 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, óxido 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 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-oxadizol-2-ilo, 3-etil-1-metilpirazol-5-ilo, 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilpirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxi-etilo)-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, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo y 1-metiltetrazol-5-ilo. En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> 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, piridazin-4-ilo, tetrazol-5-ilo y 1-metiltetrazol-5-ilo.

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-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-oxadiazol-2-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo y piridazin-4-ilo. 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, 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-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-oxadiazol-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 alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (c) alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (d) alquiniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (e) cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 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,  $R^2$  se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (c) alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $OR^f$ , (d) alquiniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $OR^f$ , (e) cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de

OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y oxo, (c) alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>, (d) alquiniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>, (e) cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup>, oxo, NH<sub>2</sub>, NH(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y N(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (c) alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el

heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup>, oxo y NH<sub>2</sub>, (c) alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (a) hidrógeno, (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y oxo, (c) alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionado de OR<sup>f</sup>, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, 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 alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ . En determinadas modalidades,  $R^f$  se selecciona de hidrógeno y alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo y  $NH_2$ . En determinadas modalidades,  $R^f$  es hidrógeno, metilo,  $C(=O)C(CH_3)_2NH_2$  o  $C(=O)CH_3$ .

En determinadas modalidades,  $R^f$  se selecciona de hidrógeno y alquilo $C_1-C_6$ . En determinadas modalidades,  $R^f$  es hidrógeno o metilo.

En determinadas modalidades,  $R^g$  es metilo.

En determinadas modalidades,  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $C(=O)OH$ ,  $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $CH_2OC(=O)CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ , 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,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $CH_2OC(=O)CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ , pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo. En determinadas modalidades,  $R^2$  se selecciona de  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $CH_2OC(=O)CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ , 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) alqueno $C_1-C_6$ , (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) alqueno $C_1-C_6$ , (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,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $C(=O)OH$ ,  $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $CH_2OC(=O)CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ , 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 (a) hidrógeno, (b) alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo y  $NH_2$ , (c) alqueno $C_1-C_6$ , (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,  $R^2$  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 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,  $R^2$  se selecciona de (b) alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo,  $NH_2$ ,  $NH(alquiloC_1-C_3)$  y  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ , (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,  $R^2$  se selecciona de (b) alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de  $OR^f$ , oxo y  $NH_2$ , (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,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $C(=O)OH$ ,  $CH_2OC(=O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $CH_2OC(=O)CH_3$ ,

CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y oxo, (f) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> 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<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y N. En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, etilo, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(=O)OH, fenilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades, R<sup>2</sup> se selecciona de (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y oxo, (g) un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heterociclo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, S(=O) y S(=O)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, 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) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> 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<sup>g</sup>, 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<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(=O)OH, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-5-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo.

En determinadas modalidades,  $R^2$  es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR<sup>f</sup>, oxo y NH<sub>2</sub>. En determinadas modalidades,  $R^2$  se selecciona de metilo, etilo, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(=O)OH, CH<sub>2</sub>OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OC(=O)CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En determinadas modalidades,  $R^2$  se selecciona de CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OC(=O)CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En determinadas modalidades,  $R^2$  es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OR<sup>f</sup> y oxo. En determinadas modalidades,  $R^2$  se selecciona de metilo, etilo, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y C(=O)OH. En determinadas modalidades,  $R^2$  se selecciona de CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

En determinadas modalidades,  $R^2$  es alquenoC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos OR<sup>f</sup>. En determinadas modalidades,  $R^2$  es alquenoC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. 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  $R^j$  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, benzoioxazol-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 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  $N(alquiloC_1-C_3)_2$ ; x es 0; y  $R^3$  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 alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de  $OR^f$ , oxo y  $NH_2$ ; x es 0; y  $R^3$  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 alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de  $OR^f$  y oxo; x es 0; y  $R^3$  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 alquilo $C_1-C_6$ ; x es 0; y  $R^3$  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 alquilo $C_1-C_6$ ; x es 0; y  $R^3$  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  $R^3$  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  $R^3$  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 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  $OR^f$ , 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 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 (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)<sub>2</sub> y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR<sup>e</sup>, ciclopropilo y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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<sup>2</sup> se selecciona de (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR<sup>f</sup>, oxo y NH<sub>2</sub> y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R<sup>i</sup>.

En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> 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 alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)<sub>2</sub> y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR<sup>e</sup>, ciclopropilo y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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<sup>2</sup> se selecciona de (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR<sup>f</sup> y oxo y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R<sup>3</sup> 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,  $OR^e$ , 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  $OR^f$ , 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 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  $OR^f$ , 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 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) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR<sup>f</sup> y oxo, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de OR<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R<sup>3</sup> es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos R<sup>j</sup>, 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<sup>1</sup> 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 alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido por OH, donde el heterociclo contiene uno heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S(=O)<sub>2</sub> y (e) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, CN, OR<sup>e</sup>, ciclopropilo y alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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<sup>2</sup> se selecciona de (b) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR<sup>f</sup>, oxo, NH<sub>2</sub>, NH(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y N(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R<sup>3</sup> es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R<sup>j</sup>, donde el heteroarilo contiene un heteroátomo N.

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) alquilo $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de  $OR^f$ , oxo y  $NH_2$  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  $R^3$  es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos  $R^i$ , donde el heteroarilo contiene un heteroátomo N.

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) alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que se seleccionan de OR<sup>f</sup> y oxo y (h) un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo R<sup>g</sup>, donde el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S; y R<sup>3</sup> es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R<sup>j</sup>, donde el heteroarilo contiene un heteroátomo N.

En determinadas modalidades, R<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> se selecciona de CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y 1-metil-pirazol-4-ilo; y R<sup>3</sup> 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<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, F y metilo. En determinadas modalidades, R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y F. En determinadas modalidades, R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo. En determinadas modalidades, R<sup>4</sup> se selecciona de F y metilo. En determinadas modalidades, R<sup>4</sup> es hidrógeno. En determinadas modalidades, R<sup>4</sup> es F. En determinadas modalidades, R<sup>4</sup> es metilo.

En determinadas modalidades, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, F, Cl y metilo. En determinadas modalidades, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, F y metilo. En determinadas modalidades, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno y F. En determinadas modalidades, R<sup>5</sup> 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.

En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de los Ejemplos 1 a 323. En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de los Ejemplos 1 a 310.

En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de los Ejemplos 1 a 288 y 311 a 323. En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de los Ejemplos 1 a 288.

En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X. En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o X, con la condición de que el compuesto no sea del Ejemplo 311 a 323.

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.

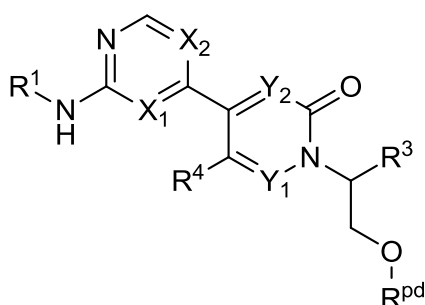
En las estructuras que se muestran en la presente, en los casos en que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos descritos en la presente. En los casos en que la estereoquímica se especifica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

También se comprenderá que determinados compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para otros compuestos de Fórmula I.

Se comprenderá además que los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares y se pretende que los compuestos abarquen tanto formas solvatadas como no solvatadas.

Los profármacos de los compuestos de Fórmula I no son tan activos como los compuestos de Fórmula I en el ensayo como se describe en el Ejemplo A (pese a

que algunos profármacos se pueden convertir en el ensayo en una forma más activa). Sin embargo, los profármacos son capaces de convertirse *in vivo* en metabolitos más activos, es decir, compuestos de Fórmula I. Los Ejemplos 290, 293,  $\alpha$  y  $\beta$  son ejemplos de profármacos de Fórmula I. Los profármacos de los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos que tienen la Fórmula XI:



**XI**

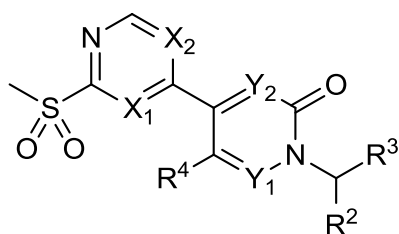
donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente y  $R^{pd}$  es  $OP(=O)(OH)_2$  o  $CH_2OP(=O)(OH)_2$ .

### 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)).

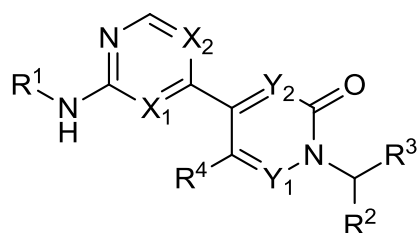
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10.6**:



**10.6**

con  $\text{NH}_2\text{R}^1$  para preparar un compuesto de Fórmula **I**:

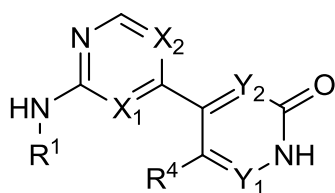


**I**

donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, la reacción se realiza en un solvente. En determinadas modalidades, el solvente es *sec*-BuOH.

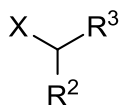
En determinadas modalidades, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula **I**, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **10.8**:

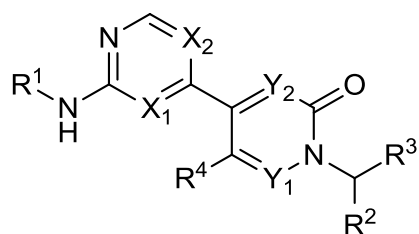


**10.8**

con un compuesto que tiene la estructura:



para preparar un compuesto de Fórmula I:



I

donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $X$  son como se definen en la presente. 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 se realiza con un catalizador. En determinadas modalidades, el catalizador es un yoduro de tetrabutilamonio.

#### 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,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -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  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(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  $^1\text{H}$  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 phenylcarbammates 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  $\mu$ M (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).

Una modalidad incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad adicional proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

#### 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 una modalidad, se proporciona un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, al mamífero.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero que necesita tal tratamiento, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o prevenir dolor en un mamífero que necesita tal tratamiento, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio en un mamífero que necesita tal tratamiento, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en una célula, que comprende tratar la célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en una célula, que comprende tratar la célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad eficaz para atenuar o eliminar la actividad de la cinasa ERK.

Otra modalidad proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa ERK en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente

aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o mejorar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o mejorar la gravedad de un trastorno hiperproliferativo en un paciente que lo necesita, que comprende coadministrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, con al menos otro agente quimioterapéutico usado para tratar o mejorar el trastorno hiperproliferativo.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o mejorar la gravedad de dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona un método para tratar o mejorar la gravedad de un trastorno inflamatorio en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por ERK, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen, de modo no taxativo, enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y dolor o enfermedades inflamatorias.

Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor.

Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de cáncer.

Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de dolor.

Otra modalidad proporciona el uso de un compuesto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X**, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

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  $^1\text{H}$  NMR se registraron en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Los espectros de  $^1\text{H}$ -NMR se obtuvieron como soluciones  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  (reportados en ppm), usando tetrametilsilano (0.00 ppm) o solvente residual ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3.31 ppm;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4.79 ppm;  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 2.50 ppm;  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ : 2.05 ppm;  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 7.16 ppm;  $\text{CD}_3\text{CN}$ : 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  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM de DTT, 0.005% Triton-X100, 5 nM de enzima ERK-2, 6.25  $\mu\text{M}$  de sustrato de péptido S/T17 y 25  $\mu\text{M}$  de ATP (que corresponde al  $K_m$  observado) por un volumen de reacción total de 25  $\mu\text{L}$ . 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  $\text{IC}_{50}$  se determinaron usando un ajuste de cuatro parámetros. La Tabla 1 contiene datos representativos para los Ejemplos descritos en la presente. La  $\text{IC}_{50}$  reportada en la Tabla 1 puede ser de un solo ensayo o el promedio de muchos ensayos. Los ejemplos 1-310 se sometieron a prueba en el ensayo antes mencionado y se encontró que tenían una  $\text{IC}_{50}$  menor que 1  $\mu\text{M}$ .

## **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%

CO<sub>2</sub>. 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 CO<sub>2</sub>. 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 antiratón, 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. La Tabla 1 contiene datos representativos para los Ejemplos descritos en la presente. La IC<sub>50</sub> reportada en la Tabla 1 puede ser de un solo ensayo o el promedio de muchos ensayos.

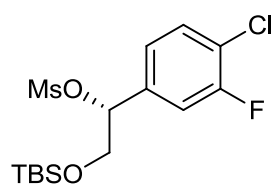
La Tabla 1 contiene Ejemplos sometidos a prueba en los ensayos anteriores:

**TABLA 1**

| Ejemplo #   | Ejemplo<br>biológico 1<br><br>IC <sub>50</sub> (nM) | Ejemplo<br>biológico 2<br><br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Ejemplo 1   | 3.9                                                 | 31.9                                                |
| Ejemplo 2   | 3.2                                                 | 59.1                                                |
| Ejemplo 3   | 4.0                                                 | 40.3                                                |
| Ejemplo 4   | 3.8                                                 | 8.5                                                 |
| Ejemplo 11  | 13.6                                                | 295.8                                               |
| Ejemplo 12  | 51.8                                                | 931.7                                               |
| Ejemplo 14  | 15.6                                                | 842.5                                               |
| Ejemplo 20  | 145.6                                               | >5000                                               |
| Ejemplo 21  | 3.0                                                 | 118.5                                               |
| Ejemplo 39  | 3.3                                                 | 15.5                                                |
| Ejemplo 42  | 6.3                                                 | 74.0                                                |
| Ejemplo 50  | 11.5                                                | 292.4                                               |
| Ejemplo 57  | 35.7                                                | 1774.6                                              |
| Ejemplo 58  | 13.9                                                | 708.2                                               |
| Ejemplo 60  | 53.0                                                | 1614.5                                              |
| Ejemplo 65  | 6.3                                                 | 67.5                                                |
| Ejemplo 68  | 3.3                                                 | 185.1                                               |
| Ejemplo 87  | 3.0                                                 | 152.6                                               |
| Ejemplo 102 | 39.5                                                | >5000                                               |
| Ejemplo 103 | 10.4                                                | 511.0                                               |
| Ejemplo 109 | 15.9                                                | 572.0                                               |
| Ejemplo 120 | 3.8                                                 | 86.6                                                |

|                  |       |       |
|------------------|-------|-------|
| Ejemplo 134      | 5.5   | 543.5 |
| Ejemplo 139      | 13.7  | 371.8 |
| Ejemplo 157      | 8.7   | 46.3  |
| Ejemplo 166      | 2.9   | 12.9  |
| Ejemplo 167      | 3.1   | 100.1 |
| Ejemplo 172      | 2.9   | 12.9  |
| Ejemplo 173      | 5.7   | 110.2 |
| Ejemplo 185      | 3.9   | 19.6  |
| Ejemplo 209      | 0.8   | 6.7   |
| Ejemplo 250      | 1.6   | 15.2  |
| Ejemplo 266      | 2.4   | 8.6   |
| Ejemplo 270      | 2.2   | 22    |
| Ejemplo 289      | 8.5   | 20.4  |
| Ejemplo 290      | 15.8  | 26.5  |
| Ejemplo 291      | 12.1  | 55.9  |
| Ejemplo 293      | 9.8   | 16.8  |
| Ejemplo 295      | 14.5  | 203.5 |
| Ejemplo 305      | 4     | 53    |
| Ejemplo $\alpha$ | 249.1 | 954.7 |
| Ejemplo $\beta$  | 2.6   | 99.6  |

### 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  $\text{PPh}_3\text{O}$ ) 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.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

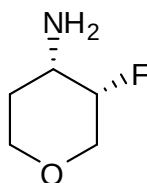
Paso B: Se agregó 1-cloro-2-fluoro-4-vinilbenceno (12.1 g, 77.3 mmol) a una solución fría (0 °C) de AD-mix- $\beta$  (108 g, 139 mmol) en *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (600 mL; 1:1), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Al otro día, la reacción se colocó en un baño de hielo y se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  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-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (11.0 g, 47% en dos pasos).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-(*terc*-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  $\text{NaHCO}_3$  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-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (3.80 g, 99%) como un aceite.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 D



(3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahidro-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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 (MgSO<sub>4</sub>), 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).

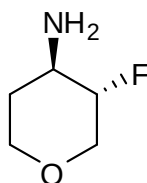
Paso B: Se colocó 3-fluorodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (30 g, 254 mmol) en 1,2-dicloroetano ("DCE") (800 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó fenilmetanamina (29.8 mL, 267 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Le sigue la adición de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (75.4 g, 356 mmol), y luego se agregó 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 (MgSO<sub>4</sub>), 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<sub>4</sub>OH)/90% de CO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (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 (MgSO<sub>4</sub>), 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).

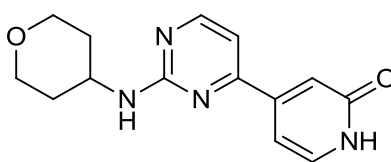
Paso B: Se colocaron (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ol racémicos (15.0 g, 125 mmol), isoindolin-1,3-diona (20.2 g, 137 mmol) y 2-(difenilfosfino)piridina (42.7 g, 162 mmol) en THF (550 mL) a 0 °C. Se agregó diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*terc*-butilo (37.4 g, 162 mmol), 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 (MgSO<sub>4</sub>), 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 CO<sub>2</sub> 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). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 F



#### 4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

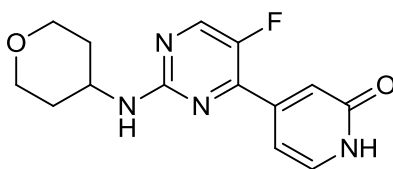
Paso A: Se agregó carbonato de sodio (4.91 g, 46.3 mmol) a ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (2.61 g, 18.5 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (77.2 mL, 15.4 mmol) en dioxano/agua (77 mL, 4:1) y la suspensión se purgó con argón. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0.630 g, 0.772 mmol) a la mezcla, y la mezcla se calentó a 80 °C bajo argón. Luego de tres horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina (3.12 g, 14.9 mmol, 96.4% de rendimiento) con impurezas menores.

Paso B: Se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.496 mL, 2.86 mmol) a tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.265 g, 2.62 mmol) y 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina (0.50 g, 2.39 mmol) en 2-butanol (2 mL) en un tubo sellado (recipiente para microondas). El recipiente se selló y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo oscuro se trató con

acetato de etilo ("EtOAc") y agua, se filtró a través de Celite®, y las capas se separaron. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un vidrio (0.56 g). Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 2:1. Las fracciones 28-82 contenían 4-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.32 g, 1.17 mmol, 48.9% de rendimiento).

Paso C: Se agregó HCl 1M (35 mL) a 4-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.32 g, 1.2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó en un matraz con EtOAc/MeOH, se evaporó y secó para proporcionar 4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.30 g, 1.1 mmol, 94% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11.74 (br s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 273.1.

### Ejemplo Intermedio G



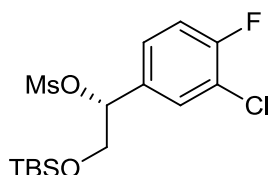
#### 4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se [sic] carbonato de sodio (1.3 g, 13 mmol) a ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0.71 g, 5.0 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0.70 g, 4.2 mmol) en dioxano/agua (17 mL, 4:1) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0.17 g, 0.21 mmol) a la mezcla, y el recipiente sellado se calentó a 80 °C. Luego de 1.5 horas, la mezcla de reacción enfriada se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó

para proporcionar un producto bruto (1.7 g) como un aceite. El producto bruto se absorbió en gel de sílice y se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con hexano/EtOAc 2:1. Las fracciones 14-17 contenían 2-cloro-5-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina (0.82 g, 3.6 mmol, 86% de rendimiento).

Paso B: Se agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.459 mL, 2.64 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.196 g, 1.93 mmol) a 2-cloro-5-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina (0.40 g, 1.76 mmol) en dimetilacetamida ("DMA") (2 mL) en un recipiente para microondas. La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.52 g) como un aceite. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 2:1. Las fracciones 14-26 contenían 5-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.26 g, 0.890 mmol, 50.6% de rendimiento).

Paso C: Se agregó HCl 1M (15 mL) a 5-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.26 g, 0.89 mmol). La suspensión se calentó a reflujo. Luego de 2.5 horas, la suspensión se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, y el sólido se recogió por filtración al vacío. Esto se suspendió en MeOH y se evaporó para proporcionar 4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.25 g, 0.86 mmol, 97% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11.80 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 291.1.

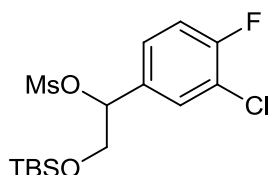
**Ejemplo Intermedio H**Metanosulfonato de (R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etilo

Paso A: Se agregó cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (91.6 mL, 183 mmol) gota a gota a 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  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  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-*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*-butildimetilsililoxi)-*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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  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  $\text{MgSO}_4$ , 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-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (2.28 g, 7.53 mmol, 87.9% de rendimiento) como un aceite.

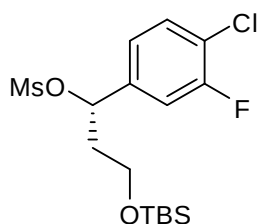
Paso C: El complejo dietilanilina-borano (1.34 mL, 7.53 mmol) se agregó a (*R*)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborolo 1.0M en tolueno (0.753 mL, 0.753 mmol) en MTBE (45 mL). La mezcla se calentó a 40 °C durante 15 minutos (la solución se tornó turbia), luego se agregó gota a gota una solución de 2-(*tert*-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<sub>4</sub>, 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-(*tert*-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-(*tert*-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<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, 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. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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*-butildimetilsililo)oxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etilo

Paso A: Una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililo)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<sub>4</sub>Cl 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*-butildimetilsililo)-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*-butildimetilsililo)-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<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó, se filtró y concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (1.30 g, 3.39 mmol, 95.8% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  $\text{MsSO}_4$  (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.

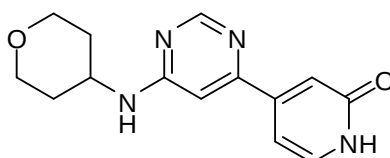
Paso E: Se disolvió ((2*R*,3*R*)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)oxiran-2-il)metanol (10.55 g, 52.07 mmol) en 1,2-dimetoxietano (150 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó gota a gota hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio ("Red-Al") (17.46 mL, 57.28 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura 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  $\text{MgSO}_4$ , 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 K



4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

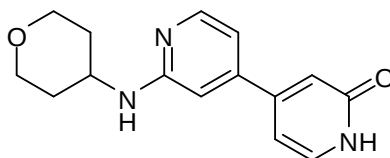
Paso A: Se disolvió 4,6-dicloropirimidina (3.06 g, 20.5 mmol) en dimetilformamida ("DMF") (20 mL) y se agregó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0 g, 30.8 mmol). Se agregó gota a gota tetrahydro-2H-piran-4-amina (1.87 g, 18.5 mmol) combinado con DMF (5 mL). Se observó una ligera exotermia. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se observó el pico del producto en LC/MS. La agitación se continuó durante la noche. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y se lavó 4 veces con agua, salmuera, se secó y evaporó para proporcionar 6-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (2.86 g, 13.4 mmol, 65.2% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Se agregó carbonato de sodio (4.24 g, 40.0 mmol) a ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (2.26 g, 16.0 mmol) y 6-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (2.85 g, 13.3 mmol) en dioxano/agua 4:1 (100 mL) y la suspensión se purgó con argón. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0.545 g, 0.667 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C bajo nitrógeno. Luego de agitar durante 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó y evaporó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con 50-70% de acetato de etilo/hexano para proporcionar (6-(2-fluoropiridin-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (2.50 g, 9.11 mmol, 68.3% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Se disolvió 6-(2-fluoropiridin-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (2.50 g, 9.11 mmol) en HCl 1M (50 mL) y se calentó hasta 90 °C. La mezcla se agitó durante la noche, se enfrió y neutralizó con NaOH 1M (50 mL). La suspensión resultante se enfrió hasta 5 °C, y los sólidos se filtraron, lavaron con

agua helada y se secaron al vacío para proporcionar 4-(6-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (2.46 g, 9.03 mmol, 99.1% de rendimiento) como un sólido.

### Ejemplo Intermedio L



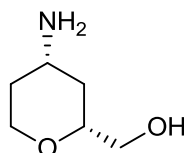
#### 4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)piridin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se disolvió 4-bromo-2-fluoropiridina (1.38 g, 7.84 mmol) en DMSO (20 mL) y se agregó tetrahydro-piran-4-il)amina (0.912 g, 9.02 mmol) seguido de carbonato de cesio (5.11 g, 15.7 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó 3 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (5X), salmuera, se secó y evaporó para proporcionar 4-bromo-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina (1.12 g, 4.36 mmol, 55.5% de rendimiento) como un aceite.

Paso B: Se agregó carbonato de sodio (0.989 g, 9.33 mmol) a ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0.570 g, 4.04 mmol) y 4-bromo-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina (0.80 g, 3.11 mmol) en dioxano/agua 4:1 (25 mL) y la suspensión se purgó con nitrógeno. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0.127 g, 0.156 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C bajo nitrógeno. Luego de agitar durante 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). El extracto se lavó con agua, salmuera, se secó y evaporó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con 50-70% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 2'-fluoro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-4,4'-bipiridin-2-amina (0.64 g, 2.34 mmol, 75.3% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Se combinó 2'-fluoro-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-4,4'-bipiridin-2-amina (0.64 g, 2.3 mmol) con HCl 1M (25 mL, 25 mmol) y se calentó hasta 95 °C durante 3 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se neutralizó (pH 7-8) con NaOH 1M (25 mL). La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.62 g, 2.3 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido.

### 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-(trimetilsililoxi)-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. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M+H]<sup>+</sup>.

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.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

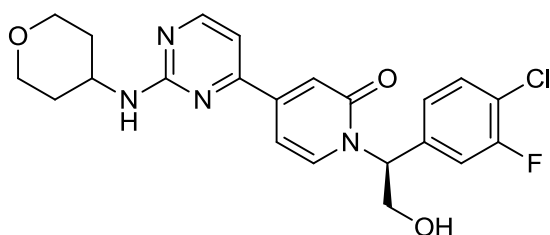
Paso C: Se agregó  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (4.26 g, 15.0 mol) a una solución agitada de 4-oxo-tetrahydro-2*H*-piran-2-carboxilato de etilo (1.8 g, 10 mol) en THF y  $\text{CH}_3\text{OH}$  (v/v = 3:1, 100 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó  $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  (4.22 g, 20.0 mol) a  $-20$  °C. La mezcla de reacción se mantuvo en una heladera a  $-20$  °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)-tetrahydro-2*H*-piran-2-carboxilato de *cis*-etilo (1.4 g, 51% de rendimiento) como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.28 (m, 5H), 4.23 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.94 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.29 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 1.86 (d,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$ : 264.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso D: Se agregó  $\text{LiAlH}_4$  (1.0 g, 26 mol) a  $0$  °C a una solución agitada de 4-(bencilamino)-tetrahydro-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)-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)metanol (1.1 g, 100% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: 222.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso E: Una mezcla de *cis*-4-(bencilamino)-(tetrahydro-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-aminotetrahydro-2*H*-piran-2-il)metanol (500 mg, 77% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: 132.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1



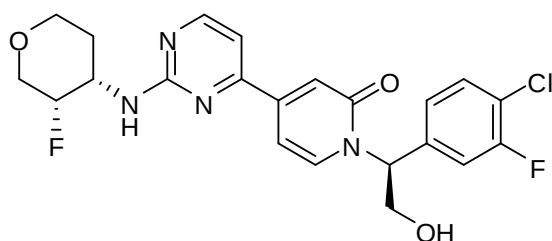
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Una suspensión de (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (5.77 g, 10.7 mmol) y tetrahydro-2*H*-piran-4-amina (2.17 g, 21.4 mmol) en *sec*-BuOH (30 mL), se calentó hasta 120 °C durante 4 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona bruta se usó sin purificación en el Paso B. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 559.2, 560.2.

Paso B: Una solución de (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

(6.00 g, 10.7 mmol) en THF (20 mL) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (12.9 mL, 12.9 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se absorbió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua (1X). Los orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilamino))pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido (4.14 g, 87%; 96% de exceso enantiomérico (“e.e.”) por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OJ-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 30% de etanol/70% de hexanos, 1 mL/minuto)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.74 (br, s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 445.1, 447.0.

### Ejemplo 2



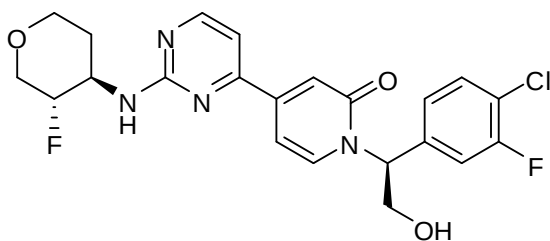
1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Una mezcla de (3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-amina (2.8 g, 24 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2.9 g, 22 mmol) y (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (8.0 g, 15 mmol) en *sec*-BuOH (25 mL) se colocó en un tubo sellado y se calentó hasta 120 °C durante 68 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-

3-fluorofenil) etil)-4-(2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino) pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona bruta se usó en el Paso B sin purificación.  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 577.2, 579.2$ .

Paso B: Una solución 4.0M de cloruro de hidrógeno (18.6 mL, 74.5 mmol) en dioxano se agregó lentamente a una solución fría (0 °C) de 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (8.6 g, 14.9 mmol) en MeOH (40 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se absorbió en  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con acetato de etilo (2X). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:4) para proporcionar 1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido (4.58 g, 66%; 97% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 30% de etanol/70% de hexanos, 1 mL/minuto)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.89 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.55 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J=50$  Hz, 1H), 4.38-4.18 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.12 (br, s, 1H), 2.08-1.84 (m, 2H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 463.1, 465.0$ .

### Ejemplo 3

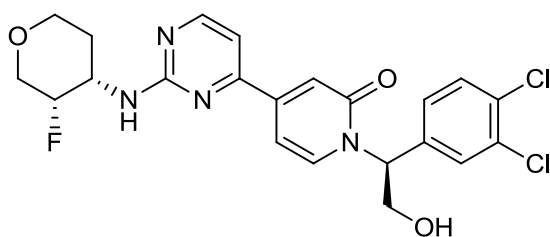


1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo (3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-amina por (3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-amina. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 577.2, 579.2.

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (56%, 2 pasos 96% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OJ-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto)) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.91 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.34 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.61-4.42 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.05 (br, s, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.63 (m, 1H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 463.1, 465.1.

#### Ejemplo 4

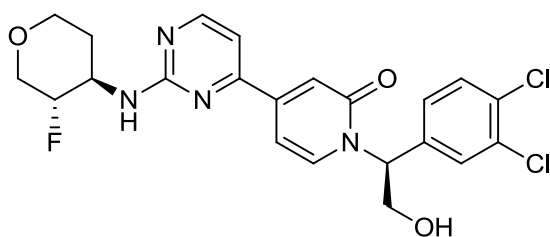


1-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 593.1, 595.2.

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (74%, 2 pasos 98% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 30% de etanol/70% de hexanos, 1 mL/minuto) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J*=49 Hz, 1H), 4.40-4.18 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 2.65 (br, s, 1H), 2.08-01.88 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 479.0, 481.0.

### Ejemplo 5

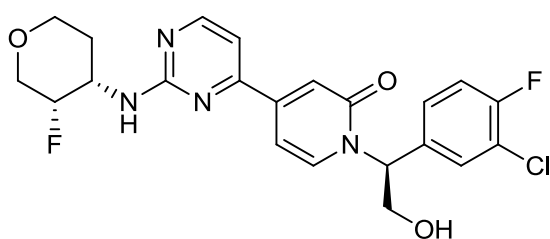


1-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo tetrahidro-2*H*-piran-4-amina por (3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina y (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil) etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil) etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona.  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 593.1, 595.2$ .

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (54%, 2 pasos 98% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 30% de etanol/70% de hexanos, 1 mL/minuto)) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.31 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.61-4.42 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.68r, s, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.66(m, 1H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 479.0, 481.0$ .

### Ejemplo 6

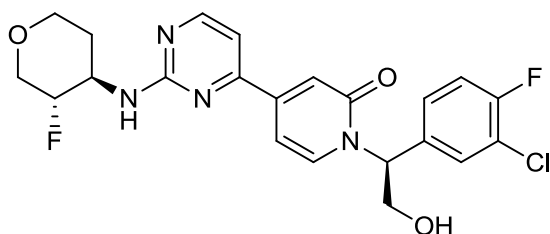


1-((S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-

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

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 577.2, 579.2.

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (66%, 2 pasos 99% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto)) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.92 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.55 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.75 (d, *J*=50 Hz, 1H), 4.38-4.18 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.68 (br, s, 1H), 2.08-1.87 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 463.1, 465.1.

**Ejemplo 7**

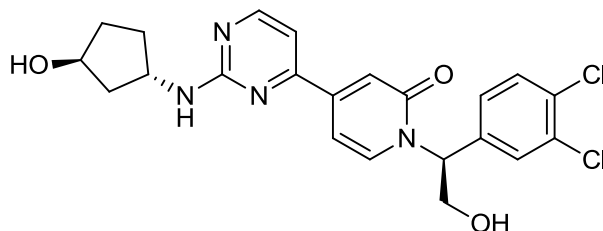
1-((S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo tetrahydro-2H-piran-4-amina por (3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-amina y (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 577.2, 579.2.

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (59%, 2 pasos 99% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OJ-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto)) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.92 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.34 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.61-

4.42 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.05 (br, s, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.63 (m, 1H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 463.1, 465.1$ .

### Ejemplo 8



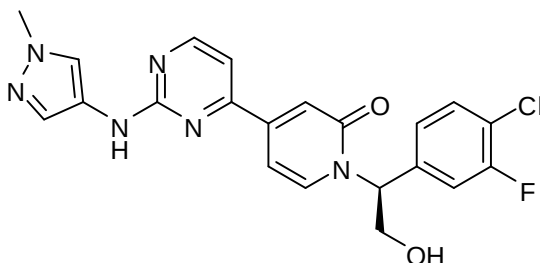
1-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo tetrahidro-2H-piran-4-amina por (1S,3S)-3-aminociclopentanol y (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 575.2, 577.1$ .

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (78%, 2 pasos 97% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 30% de etanol/70% e hexanos, 1 mL/minuto)) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.60-4.43 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.50 (br, s, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (m, 1H),

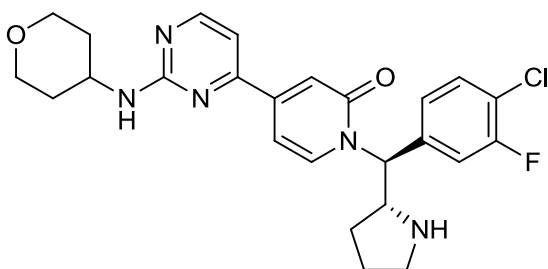
1.77-1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 1H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 461.0, 463.1$ .

### Ejemplo 9



(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Se calentó una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (0.054 g, 0.56 mmol) y (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.060 g, 0.11 mmol) en *sec*-BuOH (1 mL), hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H<sub>2</sub>O (2X). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/MeOH (25:1) para proporcionar (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.013 g, 26%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.50 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 441.1, 443.1$ .

**Ejemplo 10**

1-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((R)-pirrolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agitaron ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (5.00 g, 23.2 mmol), clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (2.49 g, 25.6 mmol), diisopropil etil amina (8.09 mL, 46.5 mmol) y hexafluorofosfato metanamonio 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilo (“HATU”) (9.72 g, 25.6 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1X) y los orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) para proporcionar 2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo como un aceite (5.5 g, 92%). *m/z* (APCI-pos) (*M*+1)-Boc = 159.0.

Paso B: Se agregó gota a gota bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio 0.5M (22.5 mL, 11.2 mmol) como una solución en THF a una solución fría (0 °C) de 2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1.45 g, 5.61 mmol) en THF (25 mL) bajo N<sub>2</sub>, y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla se colocó en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con hielo. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató durante 1 hora con una solución de potasio de sodio al 30% y luego se extrajo con acetato de etilo (2X). La capa orgánica se secó, filtró y

concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (5:1) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorobenzoyl)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (1.12 g, 61%).  $m/z$  (APCI-pos) (M+1)-Boc = 228.1, 230.1.

Paso C: Se colocó 2-(4-cloro-3-fluorobenzoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (1.12 g, 3.42 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C, y se agregó L-Selectride® 1.0M (5.13 mL, 5.13 mmol) como una solución en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1N, y el pH se ajustó hasta alrededor de 7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte de THF, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2X). Los orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (12:1) para proporcionar 2-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0.67 g, 60%).  $m/z$  (APCI-pos) (M+1)-Boc = 230.1, 232.1.

Paso D: Una solución de 2-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0.662 g, 2.01 mmol) y trifenilfosfina (0.658 g, 2.51 mmol) in THF (40 mL) se colocó en un baño de hielo, y se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.518 mL, 2.51 mmol). El baño frío se retiró luego de 10 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.22 g, 1.00 mmol), y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) para proporcionar 2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (contaminado con una gran cantidad de PPh<sub>3</sub>O).  $m/z$  (APCI-pos) (M+1)-Boc =

431.2, 433.2.

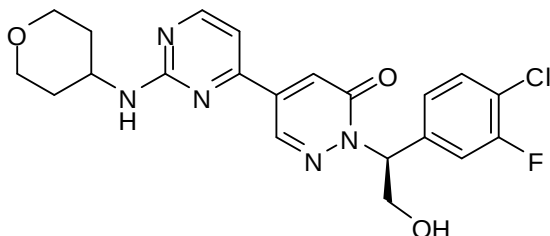
Paso E: Se preparó 2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (33%, 2 pasos) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo Intermedio C, Paso B, sustituyendo (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por 2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. *m/z* (APCI-pos) (*M*+1)-Boc = 463.0, 465.0.

Paso F: Se preparó 2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(2-oxo-4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por 2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. *m/z* (APCI-pos) (*M*+1)-Boc = 484.1, 486.1.

Paso G: Se preparó 1-((*S*)-(4-Cloro-3-fluorofenil)((*R*)-pirrolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (74%, 2 pasos) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((*S*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por 2-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.03 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H),

4.01 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 4H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 484.1, 486.1$ .

### Ejemplo 11



(S)-2-(1-(4-cloro-3.fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ona

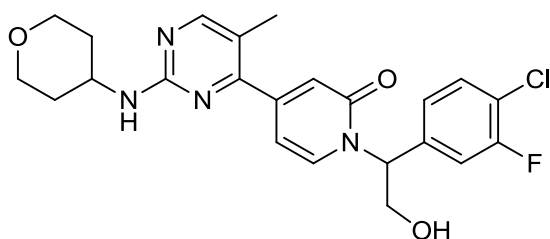
Paso A: Se agregaron KO<sup>t</sup>-Bu 1.0M (2.64 mL, 2.64 mmol) en THF y yoduro de tetrabutilamonio (0.0749 g, 0.203 mmol) a una solución de 5-yodopiridazin-3(2H)-ona (0.45 g, 2.03 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se agregara metanosulfonato de (R)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (1.16 g, 3.04 mmol) como una solución en THF (10 mL). La reacción se calentó hasta reflujo durante 90 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo y se lavó con agua (2X). Los orgánicos se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (25:1) para proporcionar (S)-2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-5-yodopiridazin-3(2H)-ona (0.65 g, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

Paso B: Un solución de (S)-2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-5-yodopiridazin-3(2H)-ona (0.402 g, 0.790 mmol), 2-(metiltio)-4-(tributilestanil)pirimidina (0.361 g, 0.869 mmol), yoduro de cobre(I) (0.0150 g, 0.0790

mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.0555 g, 0.0790 mmol) en NMP (4 mL) se calentó hasta 120 °C bajo Ar durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) para proporcionar (S)-2-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ona (0.25 g, 79%).  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 393.0, 395.0$ .

Paso C: Se preparó (S)-2-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ona (58%) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo Intermedio C, Paso B, sustituyendo (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por (S)-2-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ona.  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 425.0, 427.0$ .

Paso D: Se preparó (S)-2-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ona (78%) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por (S)-2-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridazin-3(2H)-ona.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.62 (m, 2H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 446.1, 448.1$ .

**Ejemplo 12**

1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregó carbonato de sodio (0.575 g, 5.43 mmol) a ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (0.306 g, 2.17 mmol) y 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (0.212 mL, 1.81 mmol) en dioxano/agua (10 mL, 4:1) y la suspensión se purgó con nitrógeno. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0.0739 g, 0.0905 mmol), y el recipiente se selló y calentó a 80 °C. Luego de 3 horas, la mezcla de reacción enfriada se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.50 g) como un sólido. El producto bruto se absorbió en gel de sílice y se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con hexano/EtOAc 1:1. Las fracciones 16-34 contenían 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metilpirimidina (0.22 g, 0.984 mmol, 54.4% de rendimiento) con impurezas menores.

Paso B: Se agregaron tetrahidro-2H-piran-4-amina (0.109 g, 1.08 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.258 mL, 1.48 mmol) a 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metilpirimidina (0.22 g, 0.984 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.28 g) como una película. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc. Las fracciones 17-32 contenían la 4-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N-

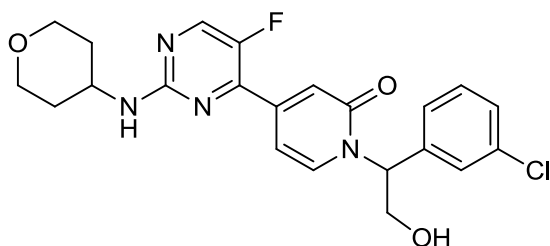
(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.158 g, 0.548 mmol, 55.7% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Se agregó HCl 1M (10 mL) a 4-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.158 g, 0.548 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción enfriada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar 4-(5-metil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.126 g, 0.440 mmol, 80.3% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Se agregó 0.55 g PS-trifenilfosfina 1.99 mmol/g (0.289 g, 1.10 mmol) a 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (0.268 g, 0.880 mmol) en DCM (15 mL) enfriado en hielo. Se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (0.216 mL, 1.10 mmol) gota a gota a la mezcla. Luego de que se dejó calentar la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó una suspensión de 4-(5-metil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.126 g, 0.440 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 4 horas, se agregó DIAD 1 equivalente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.64 g) como un aceite. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 2:1. Las fracciones 60-84 contenían la 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(5-metil-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.033 g, 0.0576 mmol, 13.1% de rendimiento) como un vidrio.

Paso E: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.173 mL, 0.173 mmol) a 1-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.033 g, 0.0576 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.0394 g) como un sólido. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/MeOH 10:1. Las fracciones 7-12 contenían la 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.0206 g, 0.0449 mmol, 78.0% de rendimiento) como un vidrio. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 459.1.

### Ejemplo 13

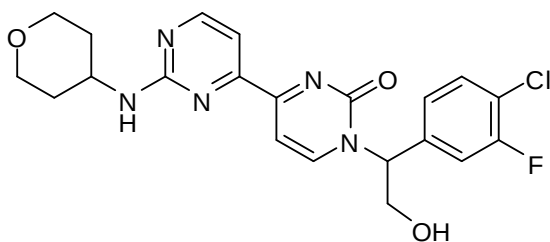


1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregó trifenilfosfina (0.565 g, 2.15 mmol) a 2-(terc-butildimetilsililo)-1-(3-clorofenil)etanol (0.494 g, 1.72 mmol; preparado como el Ejemplo Intermedio I, Pasos A y B, sustituyendo bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio en el Paso A por bromuro de (3-clorofenil)magnesio) en DCM

(20 mL) enfriado en hielo. Se agregó diazeno-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (0.423 mL, 2.15 mmol) gota a gota a la mezcla. Luego de que se dejó calentar la mezcla de reacción durante 10 minutos hasta temperatura ambiente, se agregó la solución de 4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.25 g, 0.861 mmol) lavando con DCM (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 2:1. Las fracciones 20-36 contenían la 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0307 g, 0.0549 mmol, 6.38% de rendimiento) como una película.

Paso B: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.165 mL, 0.165 mmol) a 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0307 g, 0.0549 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto como una película. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc. Las fracciones 17-32 contenían un vidrio (16.2 mg). El vidrio se trituró con agua y se secó para proporcionar 1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0129 g, 0.0290 mmol, 52.8% de rendimiento) como una película. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.33 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.43-7.24 (m, 5H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 3H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 445.1.

**Ejemplo 14**

1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (9.87 mL, 74.3 mmol) a 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)etanona (0.50 g, 2.97 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen y se trató con Et<sub>2</sub>O. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar la (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)prop-2-en-1-ona deseada (0.46 g, 2.06 mmol, 69.3% de rendimiento).

Paso B: Una mezcla sólida bien agitada de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)prop-2-en-1-ona (0.206 g, 0.923 mmol), urea (1.11 g, 18.5 mmol), y 60% de hidruro de sodio (0.0922 g, 2.31 mmol) se calentó en un baño de arena precalentado hasta 140 °C durante 3 minutos hasta completar la fusión y luego durante 2 minutos adicionales como una fusión. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua. La solución se acidificó hasta pH 3 con HCl 1M, y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar un producto bruto (0.082 g). El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con DCM/MeOH 10:1. Las fracciones 16-48 contenían la 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona deseada (0.04 g, 0.182 mmol, 19.7% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio (0.026 g, 0.24 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.0067 g, 0.018 mmol) a 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona (0.040 g, 0.18 mmol) suspendido en THF (4 mL) enfriado en hielo. Luego de 10 minutos, se agregó una solución de metanosulfonato de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil (0.10 g, 0.27 mmol) en THF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a 90 °C durante 3 días. Dado que la reacción no se completó, el material se transfirió a un recipiente de microondas y se calentó en un microondas a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con hexano/EtOAc 1:1. Las fracciones 8-13 contenían la 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona deseada (0.030 g, 0.059 mmol, 33% de rendimiento) como una película.

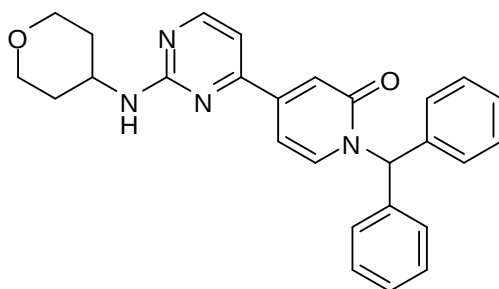
Paso D: Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (0.0306 g, 0.177 mmol) a 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona (0.030 g, 0.0592 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona (0.0349 g, 0.0647 mmol, 109% de rendimiento).

Paso E: Se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.0327 g, 0.324 mmol) a 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona (0.0349 g, 0.0647 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se calentó

en un microondas a 120 °C durante 1 hora y luego a 130 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (30.2 mg) como una película. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/hexano 2:1. Las fracciones 23-34 contenían la 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona deseada (0.0048 g, 0.00857 mmol, 13.2% de rendimiento) como una película.

Paso F: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.026 mL, 0.026 mmol) a 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona (0.0048 g, 0.0086 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (2.8 mg) como una película. El producto bruto se purificó por cromatografía en una placa de cromatografía en capa fina preparativa ("TLC") eluyendo con DCM/MeOH 10:1. La banda fundamental contenía la 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)pirimidin-2(1*H*)-ona deseada (0.0006 g, 0.0013 mmol, 16% de rendimiento). *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 446.1.

### Ejemplo 15



1-benzhidril-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

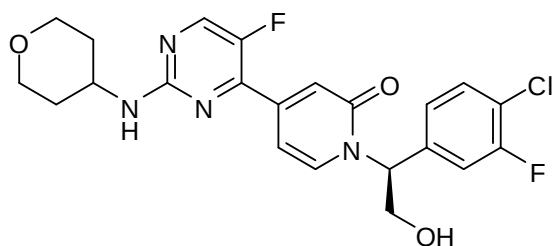
Paso A: Se agregó 60% de hidruro de sodio (0.036 g, 0.89 mmol) a una suspensión de (bromometileno)dibenceno (0.19 g, 0.75 mmol) y 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.15 g, 0.68 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaCl acuoso diluido y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.28 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/hexano 1:1. Las fracciones 13-22 contenían la 1-benzhidril-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.11 g, 0.29 mmol, 42% de rendimiento) como una espuma sólida.

Paso B: Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (0.15 g, 0.86 mmol) a 1-benzhidril-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.11 g, 0.29 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar la 1-benzhidril-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.12 g, 0.29 mmol, 101% de rendimiento) como una película.

Paso C: Se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.20 g, 2.0 mmol) a 1-benzhidril-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.12 g, 0.29 mmol) en DMA (3 mL) en un recipiente de microondas. La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 hora en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.09 g) como una película.

Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc. Las fracciones 9-20 contenían una película (0.0764 g). Esta mezcla se trituró con agua, se secó, luego se trituró con hexano y se secó para proporcionar la 1-benzhidril-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.072 g, 0.16 mmol, 57% de rendimiento) como una película. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 9H), 6.91 (d, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 439.2.

### Ejemplo 16



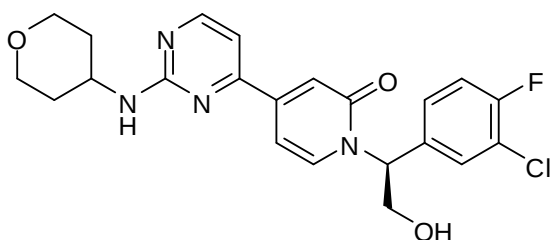
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-(fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio 1.0M en THF (0.49 mL, 0.49 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.017 g, 0.045 mmol) a 4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.13 g, 0.45 mmol) en THF (8 mL) enfriado en hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil (0.31 g, 0.81 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C en un recipiente sellado durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.31 g) como un aceite. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con DCM/EtOAc 4:1, luego DCM/EtOAc 1:1. Las fracciones 76-96 contenían la (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-

piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.08 g, 0.14 mmol, 31% de rendimiento) como una película.

Paso B: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.42 mL, 0.42 mmol) a (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.08 g, 0.14 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se dividió entre NaCl acuoso diluido y EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.10 g) como una película. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc. Las fracciones 13-23 contenían la (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.050 g, 0.11 mmol, 78% de rendimiento) como un vidrio. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).

### Ejemplo 17



(S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio 1.0M en THF (2.02 mL, 2.02 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.0573 g, 0.155 mmol) a una

suspensión de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.340 g, 1.55 mmol) en THF (20 mL) enfriado en hielo. Luego de 10 minutos de agitación en hielo, se agregó una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil (1.07 g, 2.79 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (1.14 g) como un aceite. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con DCM/EtOAc 4:1. Las fracciones 19-46 contenían la (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.45 g, 0.889 mmol, 57.3% de rendimiento) como una película.

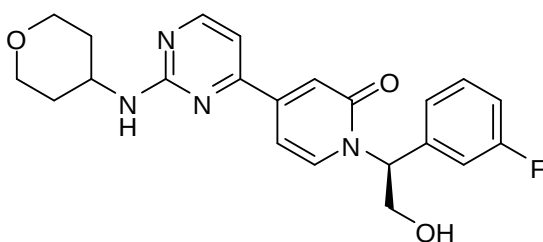
Paso B: Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (0.46 g, 2.7 mmol) a (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.45 g, 0.89 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se absorbió en EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.48 g, 0.89 mmol, 100% de rendimiento) como una película.

Paso C: Se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.45 g, 4.5 mmol) a (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.48 g, 0.89 mmol) en DMA (4 mL) en un recipiente de microondas. La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 hora en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó tres

veces con NaCl acuoso saturado, agua, dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar la (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.46 g, 0.82 mmol, 92% de rendimiento) como una película.

Paso D: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (2.5 mL, 2.5 mmol) a (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.46 g, 0.82 mmol) en THF (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 45 minutos, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se dividió entre NaCl acuoso diluido y EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.43 g) como una película. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/MeOH 10:1. Las fracciones 19-29 contenían la (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.25 g, 0.56 mmol, 68% de rendimiento) como una espuma sólida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 445.1; 81.6% de e.e. mediante HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 15% de etanol/85% de hexanos, 1 mL/minuto).

### Ejemplo 18



(S)-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-

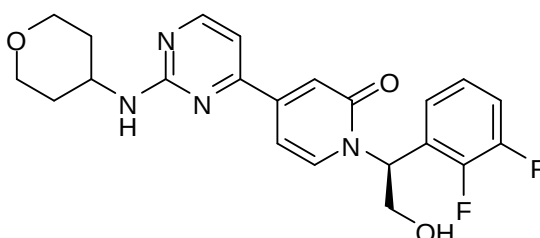
il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio 1M en THF (0.815 mL, 0.815 mmol; solución) y yoduro de tetrabutilamonio (0.0251 g, 0.0679 mmol) a 4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.185 g, 0.679 mmol) suspendido en dioxano (10 mL) en un recipiente sellado. Luego de 10 minutos de agitación, se agregó una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-fluorofenil)etilo (0.355 g, 1.02 mmol; preparado como se describe en el Ejemplo Intermedio B sustituyendo 4-cloro-3-fluorobenzaldehído en el Paso A) por 3-fluorobenzaldehído en dioxano (2 mL). La mezcla se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.45 g) como un aceite. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 4:1. Las fracciones 42-84 contenían la (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.14 g, 0.267 mmol, 39.3% de rendimiento) como un vidrio.

Paso B: Fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.800 mL, 0.800 mmol) a (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.14 g, 0.267 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre NaCl acuoso diluido y EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.17 g) como una película. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/MeOH 10:1. Las fracciones 7-11 contenían la (*S*)-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.100 g, 0.244 mmol, 91.3%

de rendimiento) como una película.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 411.1$ ; 86% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto).

### Ejemplo 19



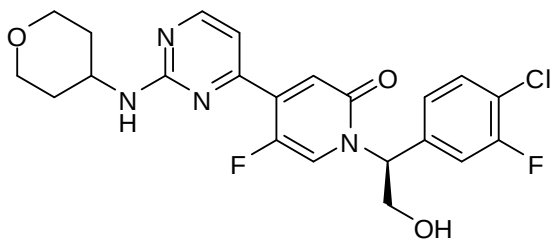
(S)-1-(1-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio 1M en THF (0.815 mL, 0.815 mmol; solución) y yoduro de tetrabutilamonio (0.0251 g, 0.0679 mmol) a 4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.185 g, 0.679 mmol) suspendido en dioxano (10 mL) en un recipiente sellado. Luego de 10 minutos de agitación, se agregó una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-difluorofenil)etil (0.355 g, 1.02 mmol; preparado como se describe en el Ejemplo Intermedio B sustituyendo 4-cloro-3-fluorobenzaldehído en el Paso A por 2,3-difluorobenzaldehído) en dioxano (2 mL). La mezcla se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.45 g) como un aceite. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 4:1. Las fracciones 42-84 contenían la (*S*)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona deseada (0.14 g, 0.267 mmol, 39.3% de

rendimiento) como un vidrio.

Paso B: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.00 mL, 1.00 mmol) a (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.18 g, 0.33 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre NaCl acuoso diluido y EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.15 g) como una película. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/MeOH 10:1. Las fracciones 7-11 contenían la (S)-1-(1-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.091 g, 0.21 mmol, 64% de rendimiento) como una película. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.30-6.26 (m, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.18-4.02 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 429.1; 83% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto).

### Ejemplo 20



(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó carbonato de sodio (1.6 g, 15 mmol) a ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (1.0 g, 6.0 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (0.75 g, 5.0 mmol) en dioxano/agua 4:1 (25 mL) y la suspensión se purgó con argón. Se agregó  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (0.21 g, 0.25 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C bajo argón durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para proporcionar la 2-cloro-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)pirimidina deseada (1.2 g, 5.0 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Se agregaron tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.101 g, 1.00 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.188 mL, 1.08 mmol) a 2-cloro-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)pirimidina (0.20 g, 0.835 mmol) disuelto en 2-butanol (5 mL) en un recipiente. El recipiente se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo oscuro se dividió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.25 g) como un aceite. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con EtOAc/hexano 2:1. Las fracciones 22-48 contenían la 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina deseada (0.0992 g, 0.326 mmol, 39.1% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Se agregó yodotrimetilsilano (0.186 mL, 1.30 mmol) gota a gota a una solución de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.0992 g, 0.3260 mmol) en acetonitrilo (6 mL) en un recipiente a temperatura ambiente. El recipiente sellado se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con MeOH (alrededor de 2 mL) y parte de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La mezcla se concentró y el residuo acuoso se trató gota a gota con HCl 1M hasta que se formó un precipitado tostado (pH 2). Esto se extrajo con 2

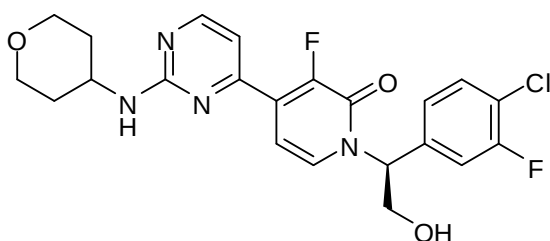
porciones de alcohol isopropílico al 10% ("IPA") en DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y evaporaron para proporcionar 5-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0293 g, 0.1009 mmol, 30.96% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Se agregaron yoduro de tetrabutilamonio (0.00186 g, 0.00505 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de potasio 1M en THF (0.121 mL, 0.121 mmol) a 5-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0293 g, 0.101 mmol) en THF (3 mL). Luego de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agregó una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil (0.0541 g, 0.141 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.12 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Sep-pack de 1 g con hexano/EtOAc 1:1. Las fracciones 8-16 contenían la (*S*)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-5-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0036 g, 0.00624 mmol, 6.18% de rendimiento).

Paso E: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.019 mL, 0.019 mmol) a (*S*)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-5-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0036 g, 0.0062 mmol) en THF (1 mL). Luego de 10 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y NaCl diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.0092 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Sep-pack de sílice de 1 g con EtOAc/MeOH 10:1. Las fracciones 2-4 contenían la (*S*)-1-(1-(4-

cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona deseada (0.0018 g, 0.0039 mmol, 62% de rendimiento) como una película.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 463.1$ .

### Ejemplo 21



(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregó carbonato de sodio (2.13 g, 20.1 mmol) a ácido 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ilborónico (1.41 g, 8.05 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (1.0 g, 6.71 mmol) en dioxano/agua 4:1 (50 mL) y la suspensión se roció con argón. Se agregó  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (0.274 g, 0.336 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C bajo argón. Luego de 4.5 horas, se agregó más ácido borónico (aproximadamente 0.2 g) y se siguió calentando por un total de 8.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar la 2-cloro-4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)pirimidina deseada (1.18 g, 4.84 mmol, 72.0% de rendimiento) con impurezas menores.

Paso B: Se agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.185 mL, 1.07 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (0.0912 g, 0.901 mmol) a 2-cloro-4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)pirimidina (0.200 g, 0.819 mmol) en 2-butanol (7 mL) en un

recipiente. El recipiente se selló y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.25 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc. Las fracciones 8-13 contenían la 4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il) pirimidin-2-amina deseada (0.08 g, 0.259 mmol, 31.6% de rendimiento) como un sólido.

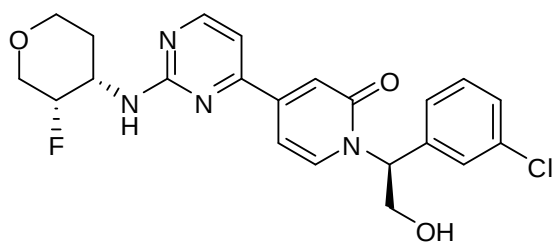
Paso C: Se agregaron 4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0.08 g, 0.259 mmol) y HCl 1M (3.89 mL, 3.89 mmol) a un recipiente de microondas. El recipiente se calentó en un microondas a 140 °C durante un total de 10 horas en segmentos de 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la 3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.0565 g, 0.195 mmol, 75.1% de rendimiento) se recogió por filtración al vacío.

Paso D: Se agregó KHMDS 1M en THF (0.234 mL, 0.234 mmol) a 3-fluoro-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.0565 g, 0.195 mmol) suspendida en 2-metiltetrahidrofurano (5 mL) enfriado en hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil metanosulfonato (0.112 g, 0.292 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (2 mL) y la mezcla se calentó a 80-90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción enfriada se evaporó. El residuo se trató con NaCl diluido y EtOAc, se filtró para retirar los sólidos y las capas se separaron. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.09 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/hexano 2:1. Las

fracciones 12-16 contenían la (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-3-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.02 g, 0.0347 mmol, 17.8% de rendimiento) como un vidrio.

Paso E: Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.10 mL, 0.10 mmol) a (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-3-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.02 g, 0.035 mmol) en THF (5 mL). Luego de 30 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y NaCl diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.02 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc. Las fracciones 23-33 contenían la (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-3-fluoro-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona deseada (0.0018 g, 0.0039 mmol, 11% de rendimiento) como una película. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 463.1.

## Ejemplo 22



1-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

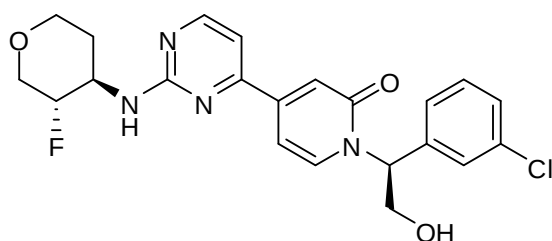
Paso A: Se agregó KHMDS 1M en THF (5.47 mL, 5.47 mmol) a una suspensión de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (1.00 g, 4.56 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (15 mL) enfriado en hielo. Luego de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agregó una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil (2.33 g, 6.39 mmol; preparado como se describe en el Ejemplo Intermedio B sustituyendo 1-cloro-2-fluoro-4-vinilbenceno en el Paso B) por 1-cloro-3-vinilbenceno en 2-metiltetrahidrofurano (5 mL) a la mezcla y se calentó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (2.22 g) como un sólido. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 50 g con hexano/EtOAc 1:1. Las fracciones 12-30 contenían la (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.86 g, 1.76 mmol, 38.6% de rendimiento) como una espuma sólida.

Paso B: Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (0.91 g, 5.3 mmol) a (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.86 g, 1.8 mmol) en DCM (20 mL) enfriado en hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó dos veces con una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para proporcionar (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.83 g, 1.6 mmol, 91% de rendimiento).

Paso C: Se agregaron (*S*)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.200 g, 0.385 mmol) y 2-butanol (2 mL) a un recipiente. Se agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.0999 mL, 0.577 mmol) y (3*S*,4*S*)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0.0596 g, 0.500 mmol) a

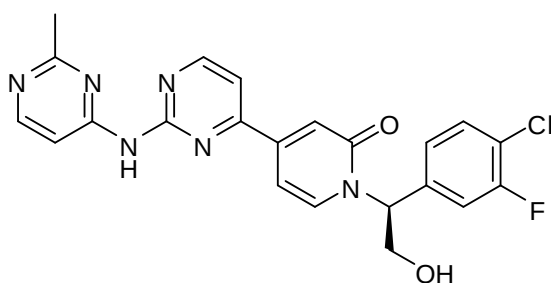
la solución. El recipiente se selló y calentó hasta 120 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.20 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc. Las fracciones 9-18 contenían 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.105 g, 0.188 mmol, 48.8% de rendimiento) como un vidrio.

Paso D: Se agregó HCl 4M en dioxano (0.939 mL, 3.76 mmol) a 1-((S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.105 g, 0.188 mmol) en MeOH (5 mL). Luego de 30 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó para proporcionar un producto bruto (0.08 g) como una película. Esto se sometió a cromatografía en una columna Biotage SNAP de 10 g con EtOAc/*i*-PrOH 10:1. Las fracciones 9-16 contenían 1-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona como una espuma sólida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.15-6.11 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H) 1.13 (d, 1H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 445.1$ ; 97.5% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto).

**Ejemplo 23**

1-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

1-((S)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona se preparó como se describe en el Ejemplo 22, sustituyendo (3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-amina en el Paso C por (3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.39 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 4.62-4.44 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.07-3.86 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H) 1.15 (d, 1H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 445.1; 99% de e.e. por HPLC quiral (Chiral Tech, columna OD-H, 4.6 mm X 250 mm, 5u, 20% de etanol/80% de hexanos, 1 mL/minuto).

**Ejemplo 24**

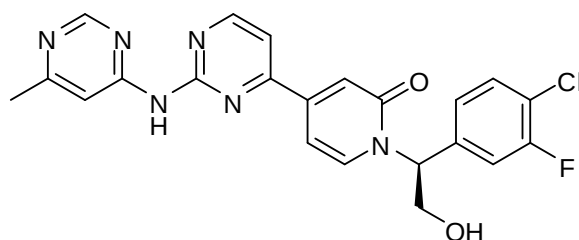
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se colocaron 2-metilpirimidin-4-amina (0.41 g, 3.7 mmol) y (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxy)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etyl)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.10 g, 0.19 mmol) en *sec*-BuOH (1 mL), se calentaron hasta

110 °C en un tubo sellado durante 18 horas, luego se vertieron en agua y se extrajeron con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (500:5 DCM/MeOH para retirar las impurezas, luego 500:15 para el producto) para dar (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-((2-metilpirimidin-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.034 g, 32% de rendimiento).

Paso B: Se colocó (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.034 g, 0.060 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Se agregó fluoruro de tetra-*n*-butilamonio ("TBAF") (0.18 mL, 0.18 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (0-5.5% de MeOH en DCM) para dar el producto (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.005 g, 18% de rendimiento).  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 453$ .

### Ejemplo 25



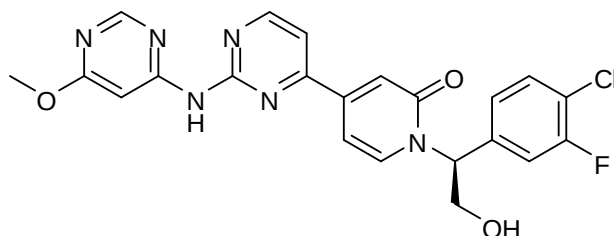
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-((6-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Se preparó (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-((6-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Ejemplo 24, sustituyendo

2-metilpirimidin-4-amina en el Paso A por 6-metilpirimidin-4-amina.  $m/z$  (APCI-pos)

$M+1 = 453$ .

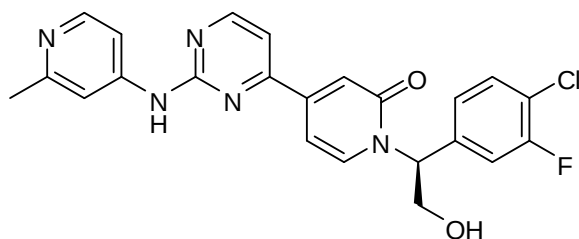
### Ejemplo 26



(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((6-metoxipirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Se preparó (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((6-metoxipirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el Ejemplo 24, sustituyendo 2-metilpirimidin-4-amina en el Paso A por 6-metoxipirimidin-4-amina.  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 469$ .

### Ejemplo 27



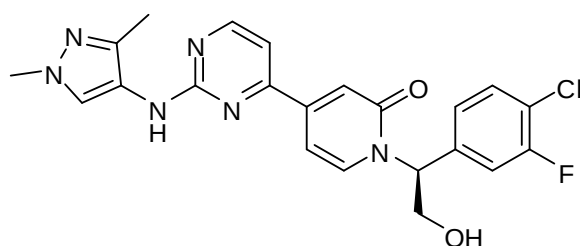
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se colocó 2-metilpiridin-4-amina (0.28 g, 2.6 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se agregó *t*-BuLi (1.5 mL, 2.6 mmol) gota a gota y la solución se calentó hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Esta solución se agregó luego gota a gota a una solución THF (5 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (0.070 g, 0.13 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos más a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se

filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 500:10-500:20) para dar el producto (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.028 g, 38% de rendimiento).

Paso B: Se colocó (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.028 g, 0.049 mmol) en THF (5 mL). Luego se agregó TBAF (0.054 mL, 0.054 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 500:40-500:50) para dar el producto (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.005 g, 22% de rendimiento). *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 452.

### Ejemplo 28



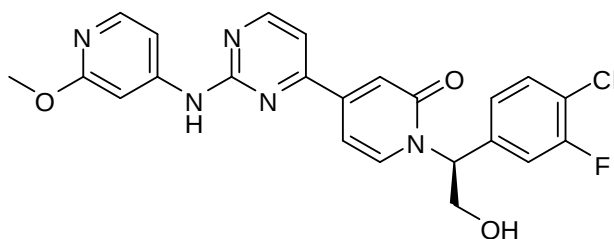
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se colocaron (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.100 g, 0.186 mmol) y 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (0.413 g, 3.72 mmol) en *s*-BuOH (2 mL), se calentaron hasta 110 °C durante la noche, luego se vertieron en agua y se extrajeron con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 500:10) para dar el producto (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-

1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.070 g, 66.2% de rendimiento).

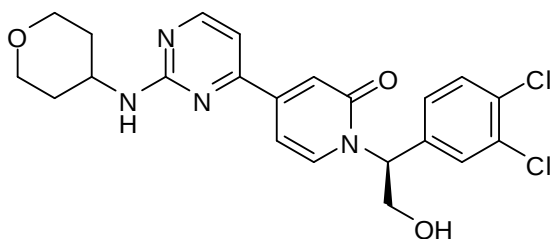
Paso B: Se colocó (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.070 g, 0.12 mmol) en THF (3 mL). Se agregó TBAF (0.14 mL, 0.14 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 500:20-500:30) para dar el producto (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.040 g, 71% de rendimiento). *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 455.

### Ejemplo 29



(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Se preparó (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Ejemplo 27, sustituyendo 2-metilpirimin-4-amina en el Paso A por 2-metoxipiridin-4-amina. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 468.

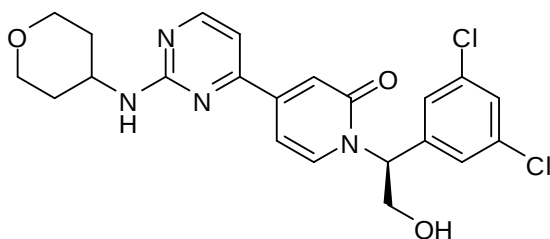
**Ejemplo 30**

(S)-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se preparó (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso A sustituyendo 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 575.2, 577.2.

Paso B: Se preparó (S)-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (43%, 2 pasos) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.42-8.41 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.36-7.34 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.31-7.28 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 7.16-7.14 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89-6.87 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 5.97-5.93 (t, 1H), 5.34-5.31 (t, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.43-3.37 (t, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 461.1, 463.1.

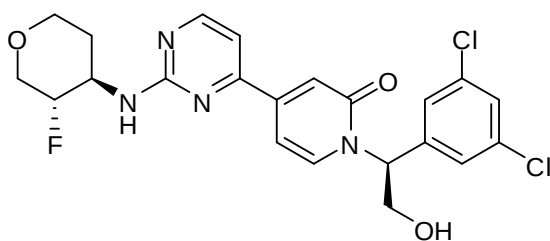
**Ejemplo 31**

(S)-1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se preparó (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso A sustituyendo 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 575.2, 577.2.

Paso B: Se preparó (S)-1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (60%, 2 pasos) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona.

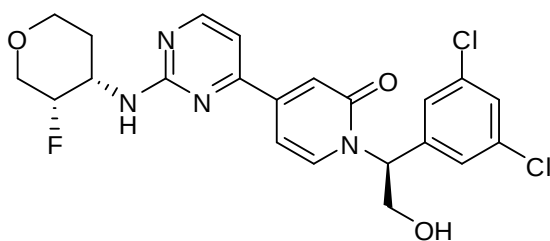
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.43-8.41 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39-7.38 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.17-7.15 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.11-7.10 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.94-5.91 (t, 1H), 5.36-5.33 (t, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.43-3.37 (t, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 461.1, 463.1.

**Ejemplo 32**

1-((S)-1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3, Paso A, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 593.2, 595.2.

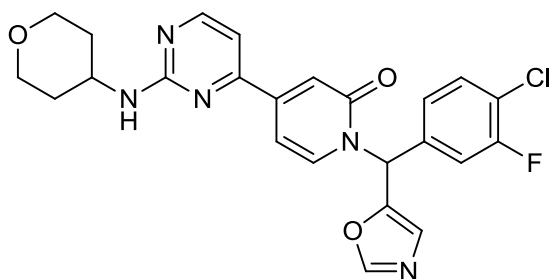
Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (52%, 2 pasos) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.45-8.44 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.58-7.57 (t, 1H), 7.39-7.38 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.22-7.21 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.95-5.91 (t, 1H), 5.36-5.33 (t, 1H), 4.66-4.49 (m, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H) 4.09-3.97 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 479.0, 481.1.

**Ejemplo 33**

1-((S)-1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se preparó 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por (S)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 593.1, 595.1.

Paso B: Se preparó 1-((S)-1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (59%, 2 pasos) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona por 1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3,5-diclorofenil)etil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.46-8.45 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.58-7.57 (t, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.24-7.23 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.95-5.91 (t, 1H), 5.36-5.33 (t, 1H), 4.86-4.73 (d, *J*=51.7 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.09-3.89 (m, 3H), 3.66-3.48 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 479.0, 481.0.

**Ejemplo 34**

1-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (40.6 mL, 20.3 mmol; 0.5M en THF) gota a gota por medio de una jeringa a una solución agitada de oxazol-5-carbaldehído (1.97 g, 20.3 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. TLC en acetato de etilo/hexanos 1/1 mostró un consumo casi completo de material de partida y una nueva mancha rf levemente menor como fundamental. La reacción se inactivó por la adición cuidadosa de una solución de cloruro de amonio saturado por pipeta con agitación. Se agregó una solución de cloruro de amonio (50 mL). La mayoría del THF se retiró entonces por rotovap. La suspensión acuosa residual se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL), se transfirió a un embudo de separación y se agitó. Las capas se separaron y los orgánicos se aislaron y lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron para dar un aceite. El producto bruto se cargó en un columna Biotage 40M con acetato de etilo/hexanos 2/3 y se eluyó. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron para dar un sólido (4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metanol (4 g, 86%).

Paso B: Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina ("DIEA") (174 µL, 0.997 mmol; d 0.742) puro por medio de una jeringa a una solución agitada de (4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metanol (227 mg, 0.997 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0 °C

bajo nitrógeno, seguido de la adición de metano sulfonil cloruro (77.5  $\mu$ L, 0.997 mmol) puro por medio de una jeringa. Luego de 1 hora, TLC en acetato de etilo/hexanos 2/3 mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó en 30 mL con diclorometano y se lavó con HCl 2N (2 X 30 mL) y con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 X 30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron hasta dar una espuma, 5-(cloro(4-cloro-3-fluorofenil)metil)oxazol (240 mg, 90%).  $^1\text{H-NMR}$  no mostró señal de mesilato de metilo. El cloruro es el producto asumido.

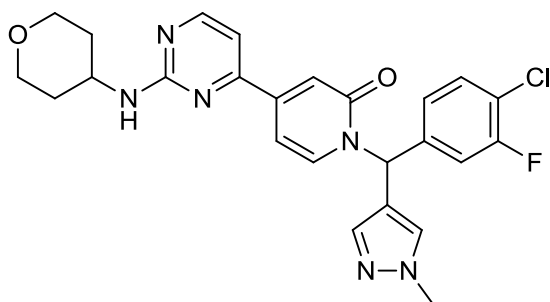
Paso C: Se agregó NaH (13.2 mg, 0.331 mmol; 60 % en peso de dispersión de aceite) puro como un sólido a una suspensión agitada de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (65.9 mg, 0.301 mmol) en DMF (600  $\mu$ L) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 30 minutos, la suspensión se volvió una solución. Luego se agregó una solución de 5-(cloro(4-cloro-3-fluorofenil)metil)oxazol (111 mg, 0.451 mmol) como una solución en DMF (300  $\mu$ L) gota a gota por medio de una jeringa. Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, TLC en acetato de etilo mostró una nueva mancha *rf* alta, así como una nueva mancha *rf* medio (ambas de color azul brillante bajo UV). La reacción se inactivó con agua (1 mL) y luego se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua con un poco de salmuera (30 mL). Los orgánicos se aislaron y lavaron con agua/salmuera (3 x 30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron hasta dar un aceite. La mezcla se cargó en un columna Biotage 12M con acetato de etilo/hexanos 7/3 y se eluyó. Eluyeron dos manchas principales y las fracciones correspondientes se agruparon y concentraron. La fracción menos polar parece estar alquilada en el oxígeno de piridona. La segunda mancha de elución parece ser la piridona *N*-alquilada deseada, que se aisló como una espuma, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (50 mg, 39%).

Paso D: Se agregó *m*CPBA (80.5 mg, 0.350 mmol) puro como un sólido a una solución agitada de 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0.117 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 1 hora, TLC en acetato de etilo mostró un consumo completo de material de partida y una nueva mancha *rf* menor (azul brillante bajo visualización UV). La reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (1 mL) y se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (2 X 20 mL) y con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 X 20 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron hasta dar un aceite, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (53 mg, 99%).

Paso E: Se cargó un tubo de microondas con una solución de 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (53 mg, 0.12 mmol) en DMA (1.2 mL). Se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (35 mg, 0.35 mmol) puro por medio de una jeringa. La reacción se puso en un aparato de microondas y se calentó hasta 120 °C. Luego de 1 hora, la solución se diluyó con 30 mL con acetato de etilo y se lavó con una mezcla agua/salmuera (4 X 30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. TLC en acetato de etilo mostró la pérdida completa de material de partida y una nueva mancha de casi el mismo *rf*. El producto bruto se cargó en un columna Biotage 12M con acetato de etilo y se eluyó. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar un aceite, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(oxazol-5-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (20 mg, 36%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.20 (br d, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.01 (m 2H), 3.55 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); *m/z*

(APCI-pos) M+1 = 483.0.

### Ejemplo 35



1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

Paso A: Se agregó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2183 mg, 10.0 mmol) a una solución agitada de 1H-pirazol-4-carbaldehído (961 mg, 10.0 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a temperatura ambiente, seguido de 4-dimetilaminopiridina (“DMAP”) (61.1 mg, 0.500 mmol). Luego de agitar durante la noche, la reacción se concentró hasta sequedad y se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). Los orgánicos se aislaron y se lavaron con HCL 0.5N (30 mL) y con salmuera (30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron hasta dar una aceite, que se cargó en una columna Biotage 40M con hexanos/acetato de etilo 4/1 y se eluyó con el mismo solvente. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar un aceite, que finalmente se solidificó hasta un sólido, 4-formil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.4 g, 71%).

Paso B: Se agregó bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (7400  $\mu\text{L}$ , 3.70 mmol) (0.5M en THF) gota a gota por medio de una jeringa a una solución agitada de 4-formil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (605 mg, 3.08 mmol) en THF (24 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. Luego de 10 minutos, TLC en acetato de

etilo/hexanos 2/3 mostraron una nueva mancha de menor *rf* que el material de partida en una relación 1:1 aproximada. Luego de 1 hora, la reacción se inactivó a -78 °C con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL) y se dejó calentar hasta 0 °C. La reacción se concentró parcialmente luego para retirar THF y la mezcla residual se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Los orgánicos se aislaron y lavaron con salmuera (30 mL). Los orgánicos se aislaron nuevamente, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. El material bruto se cargó en un columna Biotage 40S con acetato de etilo/hexanos 35/65 y se eluyó. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar un aceite, 4-((4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 40%).

Paso C: Se agregó DIEA (646 µL, 3.71 mmol; d 0.742) puro por medio de una jeringa a una solución agitada de 4-((4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (808 mg, 2.47 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, seguido de metano sulfonil cloruro (191 µL, 2.47 mmol) puro por medio de una jeringa. Luego de 1 hora, TLC en acetato de etilo/hexanos 1/1 mostró que la reacción se había completado con una nueva mancha *rf* alta dominante. La reacción se diluyó en 50 mL con diclorometano y se lavó con HCl 2N (2 X 50 mL) y con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 X 50 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron hasta dar una espuma, 4-(cloro(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (850 mg, 100%). El cloruro es el producto asumido.

Paso D: Se agregó NaH (92.0 mg, 2.30 mmol; dispersión de aceite al 60%) puro como un sólido a una suspensión agitada de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (504 mg, 2.30 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente bajo

nitrógeno. Luego de 15 minutos, se había formado una solución. Luego se agregó 4-(cloro(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (794 mg, 2.30 mmol) gota a gota como una solución en DMF (7 mL). Luego de agitar durante la noche, la reacción se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturado (10 mL). La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Los orgánicos se aislaron y se lavaron con agua (3 X 50 mL) y con salmuera (50 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. El producto bruto se cargó en un columna Biotage 40M con acetato de etilo/hexanos 3/2 y se eluyó con el mismo solvente. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar una espuma, 4-((4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (565 mg, 46%).

Paso E: Se agregó ácido trifluoroacético ("TFA") (5 mL) por pipeta a una solución agitada de 4-((4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (562 mg, 1.06 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 3 horas, la reacción se concentró por rotovap. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 mL) y se trató cuidadosamente con una solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se agitó rápidamente durante 10 horas. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron hasta dar una espuma, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (455 mg, 100%).

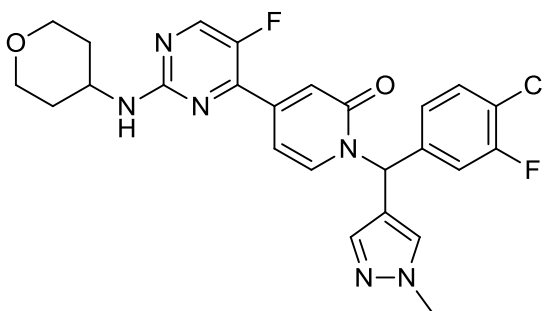
Paso F: Se agregó NaH (51.0 mg, 1.28 mmol; dispersión de aceite al 60%) puro como un sólido a una solución agitada de 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1*H*-pirazol-4-

il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (455 mg, 1.06 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 30 minutos, se agregó yoduro de metilo (86.1  $\mu$ L, 1.38 mmol) puro por medio de una jeringa. Luego de agitar durante la noche, la reacción se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturado (5 mL). La mezcla se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y bicarbonato de sodio saturado (30 mL). Los orgánicos se aislaron y se lavaron con agua (3 X 30 mL) y con salmuera (30 mL). TLC en acetato de etilo/metanol 98/2 mostró muy poco material de partida residual con una nueva mancha principal de *rf* levemente mayor. Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron. El producto bruto se cargó en un columna Biotage 40S con acetato de etilo/metanol 98/2 y se eluyó con el mismo solvente. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar una espuma, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (340 mg, 72%).

Paso G: Se agregó *m*CPBA (523 mg, 2.27 mmol) puro como un sólido a una solución agitada de 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (335 mg, 0.758 mmol) en diclorometano (7.6 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 1 hora, TLC en acetato de etilo mostró un consumo completo de material de partida y una nueva mancha *rf* menor (azul brillante bajo visualización UV). La reacción se inactivó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 mL) y se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano (40 mL) y se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{CO}_3$  al 10% (2 X 50 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturado (2 X 50 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron hasta dar un aceite, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (343 mg, 95%).

Paso H: Se agregó 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (343 mg, 0.724 mmol) como una solución en DMA (5 mL) a un tubo de microondas equipado con una varilla de agitación. Luego se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (366 mg, 3.62 mmol) puro por medio de una jeringa. La solución se calentó en un aparato de microondas con agitación a 120 °C durante 1 hora. Luego de 1 hora, la solución se diluyó con 30 mL con acetato de etilo y se lavó con una mezcla agua/salmuera (4 X 30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. TLC en metanol/acetato de etilo 5/95 mostró la pérdida completa de material de partida y una nueva mancha de casi el mismo *rf*. El producto bruto se cargó en un columna Biotage 40S con metanol/acetato de etilo 2.5/97.5 y se eluyó. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar una espuma, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (225 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.15 (br d, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 496.1.

### Ejemplo 36



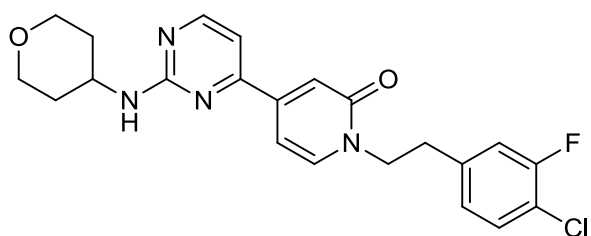
1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó NaH (8.1 mg, 0.20 mmol; dispersión de aceite al 60%) puro como un sólido a una suspensión agitada de 4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (59 mg, 0.20 mmol) en DMF (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 15 minutos, se había formado una solución. Luego se agregó 4-(cloro(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0.20 mmol) gota a gota por medio de una jeringa como una solución en DMF (500 µL). Luego de agitar durante la noche, la reacción se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturado (1 mL). La mezcla se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). Los orgánicos se aislaron y se lavaron con agua (3 X 30 mL) y con salmuera (30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. El producto bruto se disolvió en un mínimo de diclorometano y se filtró para retirar la piridona sin reaccionar insoluble. El filtrado se volvió a concentrar y se cargó en una columna Biotage 12M con acetato de etilo/hexanos 1/1 y se eluyó. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron hasta dar una espuma, 4-((4-cloro-3-fluorofenil)(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il) metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (46 mg, 38%).

Paso B: Se agregó TFA (1 mL) a una solución agitada de 4-((4-cloro-3-fluorofenil)(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il) metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (46 mg, 0.077 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente en un globo de nitrógeno. Luego de 3 horas, la reacción se concentró por rotovap. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 mL) y se trató cuidadosamente con una solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se agitó rápidamente durante 10 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron hasta dar una espuma,

1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (38 mg, 100%).

Paso C: Se agregó NaH (3.05 mg, 0.0762 mmol; dispersión de aceite al 60%) puro como un sólido a una solución agitada de 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (38 mg, 0.0762 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 15 minutos, se había formado una solución roja. Luego se agregó yoduro de metilo (4.75  $\mu$ L, 0.0762 mmol) puro por medio de una jeringa. Luego de agitar durante la noche, la reacción se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturado (1 mL). La mezcla se dividió entre acetato de etilo (15 mL) y bicarbonato de sodio saturado (15 mL). Los orgánicos se aislaron y se lavaron con agua (3 X 15 mL) y con salmuera (15 mL). TLC en acetato de etilo/metanol 95/5 mostró un consumo completo del material de partida con dos nuevas manchas principales de *rf* mayor. Los orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron. El producto bruto se cargó en una placa preparativa de 20 cm x 20 cm x 0.5 mm y se eluyó con acetato de etilo/metanol 95/5. Se quitaron, por medio de raspado, tres bandas de la placa. El compuesto se liberó del gel de sílice mediante agitación durante 15 minutos con acetato de etilo (50 mL) y filtración. El material de *rf* alto mostró dos señales de metilo por <sup>1</sup>H-NMR y se supone que es el subproducto dimetilado. El material *rf* menor se aisló como un aceite transparente, 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (9 mg, 23%) y parece ser el producto deseado por comparación del análogo que no es fluoro (véase Ejemplo 35) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.27 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).

**Ejemplo 37**

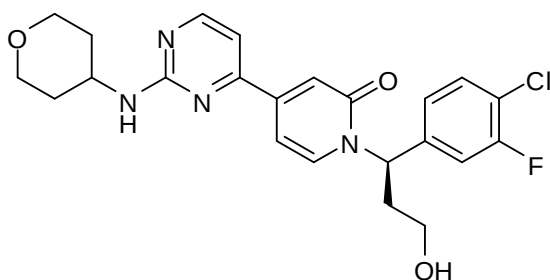
1-(4-cloro-3-fluorofenetil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-  
2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó DIEA (172  $\mu$ L, 0.985 mmol; d 0.742) puro por medio de una jeringa a una solución agitada de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol (172 mg, 0.985 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, seguido de metano sulfonil cloruro (76.2  $\mu$ L, 0.985 mmol) puro por medio de una jeringa. Luego de 15 minutos, TLC en acetato de etilo/hexanos 1/1 mostró una nueva mancha *rf* alta. El material de partida se consumió completamente. La reacción se diluyó en 30 mL con diclorometano y se lavó con HCl 2N (2 X 30 mL) y con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 X 30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y concentraron hasta dar un aceite, 4-cloro-3-fluorofenetil metanosulfonato (240 mg, 96%).

Paso B: Se agregó NaH (11.1 mg, 0.277 mmol; dispersión de aceite al 60%) puro como un sólido a una suspensión agitada de 4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (75.4 mg, 0.277 mmol) en DMF (700  $\mu$ L) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 15 minutos, se había formado una solución transparente. Luego se agregó una solución de metanosulfonato de 4-cloro-3-fluorofenetilo (105 mg, 0.416 mmol) en DMF (700  $\mu$ L) gota a gota. Luego de agitar durante la noche, la reacción se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturado (1 mL). La mezcla se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). Los orgánicos se aislaron y se lavaron con agua (3 X 30 mL) y con salmuera (30 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y

concentraron. El producto bruto se cargó en un columna Biotage 12M con metanol/acetato de etilo 2.5/97.5 y se eluyó. El producto O-alkilado no deseado eluyó primero y no se recogió. Luego las fracciones que contenían producto se eluyeron, agruparon y concentraron hasta dar un aceite que finalmente se solidificó 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (20 mg, 17%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 5.17 (br d, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 430.1.

### Ejemplo 38



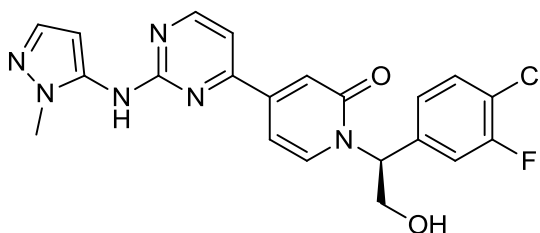
(*R*)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (0.91M en THF, 0.202 mL) a una suspensión enfriada a 0°C de 4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (40 mg, 0.147 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (4 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó metanosulfonato de (*S*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propilo (81.6 mg, 0.206 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (1 mL). La mezcla se calentó luego hasta 75 °C y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 X) y se evaporó. Se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con 50-75% de acetato de etilo/hexanos para dar (*R*)-1-(3-(*terc*-

butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.056 g, 0.0977 mmol, 66.5% de rendimiento) como un aceite denso.

Paso B: Se disolvió (*R*)-1-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.056 g, 0.098 mmol) se disolvió en cloroformo (1 mL) y se agregó HCl 4M en dioxano. Luego de agitar durante 30 minutos, la mezcla se evaporó y se secó al vacío para dar (*R*)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.045 g, 0.098 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J=5.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 6.77 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.80-3.42 (m, 9H), 2.55 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 459.0.

### Ejemplo 39

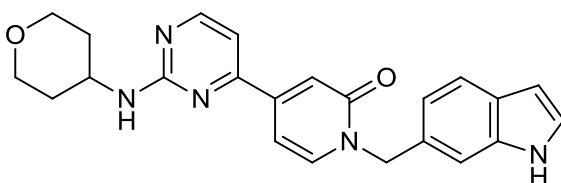


(*S*)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron (*S*)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (47 mg, 0.087 mmol), pirazol-3-amina de 2-metilo (0.175 mmol, 2.0 equivalentes) y DMF anhidro (3.0 mL) a un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con una barra de agitación. El matraz se tapó con un tapón de goma y se enjuagó con nitrógeno. Bajo una manta de nitrógeno, se agregó hidruro de sodio (8.5 mg, 60% de dispersión en aceite mineral) en una porción. El matraz se enjuagó con nitrógeno, se tapó y se agitó a

temperatura ambiente. La evolución de la reacción se monitoreó por LCMS y luego de 30 minutos, el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (0.5 mL) y acetato de etilo (15 mL). Los contenidos del matraz de fondo redondo se transfirieron a un matraz de separación de 125 mL y el matraz de reacción se enjuagó varias veces con más acetato de etilo. Se dividió (S)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona bruta entre acetato de etilo y agua (80 mL/30 mL). La capa de acetato de etilo se lavó una vez con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y concentró para dar (S)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona bruta. El producto bruto se tomó directamente al paso de desprotección.

Paso B: (S)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona bruta (48 mg) se disolvió en acetato de etilo (4 mL) y se trató gota a gota lentamente (durante 2 minutos) con una solución de acetato de etilo (1.0 mL, que se había saturado con gas de HCl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tiempo después del cual LCMS indicó un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró hasta dar un residuo oleoso y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (20.8 mg, 54.6% de rendimiento) como un polvo liofilizado. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 9.58 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz 2H), 6.86 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS *m/z* 441 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 40**

1-((1*H*-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (460 mg, 3.76 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (6.17 g, 28.3 mmol) a una solución de 1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de metilo (3.30 g, 18.8 mmol) en acetonitrilo (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la remoción del solvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar 1-*terc*-butil 6-metil 1*H*-indol-1,6-dicarboxilato (4.9 g, 95% de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI) *m/z* 220.1 [M+H-56]<sup>+</sup>, 276.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso B: Hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 12 mL, 12 mmol) se agregó a una solución de 1-*terc*-butil 6-metil 1*H*-indol-1,6-dicarboxilato (1.38 g, 5.00 mmol) en tolueno (15 mL) a -50°C durante 10 minutos. Luego de agitarse a -50°C durante 30 minutos, la reacción se inactivó con metanol (2.5 mL) y agua (2.5 mL). El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) para proporcionar 6-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (815 mg, 55% de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI) *m/z* 174.3 [M+H-18-56]<sup>+</sup>, 230.3 [M+H-18]<sup>+</sup>.

Paso C: Se agregaron trietilamina (122 mg, 1.20 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (138 mg, 1.20 mmol) a una solución de 6-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-

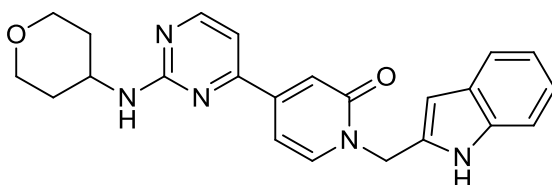
carboxilato de *terc*-butilo (198 mg, 0.800 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de diluirse con diclorometano (15 mL), la mezcla se lavó con agua (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Luego de la remoción del solvente, el residuo (6-((metilsulfonilo)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo) se usó directamente en el siguiente paso.

Paso D: Se agregaron KO<sup>t</sup>-Bu (180 mg, 1.6 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NI (37 mg, 0.1 mmol) a una mezcla de 6-((metilsulfonilo)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.8 mmol) y 4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (164 mg, 0.6 mmol) en THF anhidro (15 mL). La mezcla resultante se agitó a 70 °C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. LC-MS mostró que el 6-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo había desaparecido. La mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se diluyó con diclorometano. Luego de la remoción de los insolubles por filtración, el filtrado se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó con Combiflash (A: H<sub>2</sub>O incluyendo 0.5% de NH<sub>3</sub>HCO<sub>3</sub>, B: CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 6-((2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 23% de rendimiento).

Paso E: Se agregó TFA (2 mL) a una solución de 6-((2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (3 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS mostró que el 6-((2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo había desaparecido. La mezcla de reacción se ajustó con

una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a un pH de alrededor de 8-9, luego se extrajo con diclorometano y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (A:  $\text{H}_2\text{O}$  incluyendo 0.5% de  $\text{NH}_3\text{HCO}_3$ , B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para proporcionar 1-((1*H*-indol-6-il)metil)-4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (11 mg, 20% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11.10 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H); LCMS (ESI)  $m/z$ : 402.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 41



#### 1-((1*H*-indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (460 mg, 3.76 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4.46 g, 40 mmol) a una solución de 1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de metilo (3.5 g, 20.0 mmol) en acetonitrilo (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la remoción del solvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar 1-*terc*-butil 2-metil 1*H*-indol-1,6-dicarboxilato (5.1 g, 92% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 29 mL, 29 mmol) se agregó a una solución de 1-*terc*-butil 2-metil 1*H*-indol-1,6-dicarboxilato (3.28 g, 12.0 mmol) en tolueno (25 mL) a  $-50^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Luego de agitarse a  $-50^\circ\text{C}$

durante 30 minutos, la reacción se inactivó con metanol (10 mL) y agua (10 mL). El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) para proporcionar 2-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 51% de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI)  $m/z$  174.3 [ $M+H-18-56$ ]<sup>+</sup>.

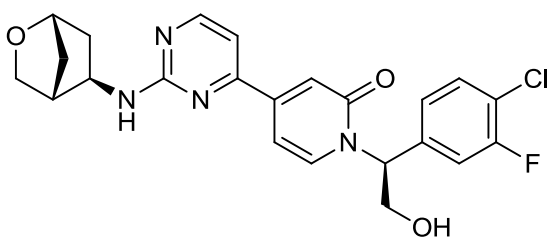
Paso C: Se agregaron trietilamina (194 mg, 1.7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (171 mg, 1.7 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1.20 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de diluirse con diclorometano (15 mL), la mezcla se lavó con agua (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Luego de la remoción del solvente, el residuo (2-((metilsulfonilo)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo) se usó directamente en el siguiente paso.

Paso D: Se agregó KO<sup>*t*</sup>-Bu (224 mg, 2 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NI (37 mg, 0.1 mmol) a una mezcla de 2-((metilsulfonilo)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 1.07 mmol) y 4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (272 mg, 1 mmol) en THF anhidro (15 mL). La mezcla resultante se agitó a 70°C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. LC-MS mostró que el 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo había desaparecido. La mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se diluyó con diclorometano. Luego de la remoción de los insolubles por filtración, el filtrado se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó con Combiflash (A: H<sub>2</sub>O incluyendo 0.5% de NH<sub>3</sub>HCO<sub>3</sub>, B: CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 2-((2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-

il)piridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 26% de rendimiento).

Paso E: Se agregó TFA (2 mL) a una solución de 2-((2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0.32 mmol) en diclorometano (3 mL) a 20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS mostró que el 2-((2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo había desaparecido. La mezcla de reacción se ajustó a un pH de alrededor de 8-9 con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, se extrajo con diclorometano y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (A: H<sub>2</sub>O incluyendo 0.5% de NH<sub>3</sub>HCO<sub>3</sub>, B: CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-((1*H*-indol-2-il)metil)-4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (60 mg, 60% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11.07 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.15-7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z* 402.3 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 42



4-(2-((1*S*,4*R*,5*R*)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregaron difenilfosforil azida ("DPPA") (0.97 g, 3.5 mmol) y

triethylamina (384 mg, 3.80 mmol) a una solución de ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico (0.50 g, 3.2 mmol; preparado de acuerdo con WO 2008/092955) en tolueno seco (5.0 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego de agregar fenilmetanol (354 mg, 3.50 mmol), la mezcla se agitó a 130 °C por otras 2 horas. Luego de inactivarse con agua (1 mL), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con salmuera saturada (3 X 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (4:1) para proporcionar 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilcarbamato de bencilo (600 mg, 72% de rendimiento) como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80–7.74 (m, 1H), 7.39–7.31 (m, 5H), 5.08–5.00 (m, 3H), 3.87 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.14 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 1.97 (t,  $J = 20.5$  Hz, 1H), 1.71 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H).

Paso B: Se agregó  $\text{NaBH}_4$  (0.580 g, 15.2 mmol) a una solución de 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilcarbamato de bencilo (1.0 g, 3.8 mmol) y  $\text{CaCl}_2$  (0.85 g, 7.6 mmol) en etanol (50 mL) a 0°C. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla de reacción se trató con HCl concentrado. Los volátiles se retiraron y el residuo se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (3 X 100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se volvió a cristalizar de éter de petróleo para proporcionar 4-hidroxí-2-(hidroximetil)ciclopentilcarbamato de bencilo (750 mg, 75% de rendimiento) como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  7.38–7.31 (m, 5H), 7.25 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4.48 (t,  $J = 10$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 3.73 (t,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 3.46–3.43 (m, 1H), 3.31–3.28 (m, 1H), 1.99 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.57 (t,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.26 (s, 1H).

Paso C: Una solución de TsCl (290 mg, 1.52 mmol) en tolueno seco (3.0 mL) se agregó gota a gota a una solución de 4-hidroxi-2-(hidroximetil)ciclopentilcarbamato de bencilo (100 mg, 0.380 mmol) y piridina seca (3.0 mL) en tolueno seco (6.0 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó luego a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante otras 16 horas. Luego de la concentración, el residuo se purificó por Combi-flash de fase inversa (0.3% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ ) para proporcionar 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilcarbamato de bencilo como un sólido (58 mg, 62% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37–7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.73 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.63–3.61 (m, 1H), 3.48 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.07–2.04 (m, 1H), 1.72 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 1.61 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H).

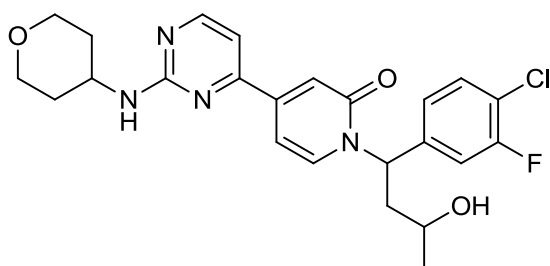
Paso D: Una mezcla de 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilcarbamato de bencilo (0.50 g, 2.0 mmol) y Pd/C (10%, 50 mg) en metanol (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de completarse la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH alrededor de 4 por HCl 1M en metanol. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-amina (300 mg, 100% de rendimiento) como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.43 (s, 1H), 3.72–3.70 (m, 1H), 3.54 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.50–3.48 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.20–2.15 (m, 1H), 1.96 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 1.78 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 1.61 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H).

Paso E: Se cargó un recipiente de microondas con (S)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil) etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0.190 mmol), clorhidrato de 2-oxa-biciclo[2.2.1] heptan-5-amina (53 mg, 0.47 mmol), TEA (0.50 mmol, 50 mg) y *s*-butanol (3.0 mL). La mezcla se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 3 horas. Luego de completarse

la reacción, la mezcla se concentró para dar 4-(2-(2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona como un aceite, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m/z$ : 571.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso F: El 4-(2-(2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1-((S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piridin-2(1*H*)-ona bruta se disolvió en una solución de HCl en metanol (5 mL, 1M). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se ajustó luego a pH alrededor de 8 por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-(2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)piridin-2(1*H*)-ona (23 mg, 29% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.357.33 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.15-6.13 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.19 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 14.0 Hz, 1H); LCMS (ESI)  $m/z$ : 571.3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 43



1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxibutil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó prolina (23 mg, 0.20 mmol) a una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (159 mg, 1.00 mmol) en acetona (2.5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató luego con cloruro de amonio saturado. Luego de la división, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-ona (160 mg, 73% de rendimiento) como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.13 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.43 (br s, 1H), 2.82 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

Paso B: Se agregó borohidruro de sodio (112 mg, 2.95 mmol) en tres porciones a una solución de 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-ona (160 mg, 0.73 mmol) en metanol (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató luego con cloruro de amonio saturado. Luego de la remoción de metanol, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 1-(4-cloro-3-fluorofenil)бутан-1,3-diol (130 mg, 81% de rendimiento) como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.48 (br s, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

Paso C: Se agregaron imidazol (96.0 mg, 1.42 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (107 mg, 0.710 mmol) a una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)бутан-1,3-diol (130 mg, 0.590 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción

se diluyó luego con DCM (15 mL), se lavó con salmuera y agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)butan-1-ol (130 mg, 66% de rendimiento) como un aceite.

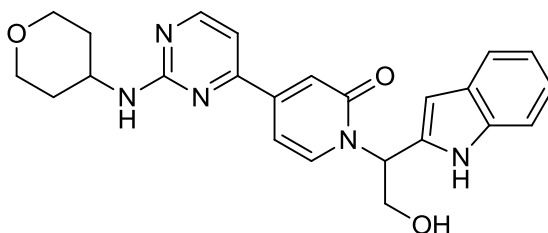
Paso D: Se agregaron trietilamina (84 mg, 0.85 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (94.6 mg, 0.850 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)butan-1-ol (250 mg, 0.75 mmol) en DCM (15 mL). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL), se lavó con agua (15 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró. El producto, metanosulfonato de 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)butilo, se usó directamente en el siguiente paso.

Paso E: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio (135 mg, 1.20 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (67 mg, 0.18 mmol) y una solución de metanosulfonato de 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)butilo (0.75 mmol) en THF anhidro (15 mL) a una suspensión de 4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (163 mg, 0.600 mmol) en THF anhidro (5.0 mL). La mezcla resultante se agitó a 95 °C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (20 mL). La mezcla se diluyó adicionalmente con DCM. Luego de la remoción de los insolubles por filtración, el filtrado se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por Combiflash (0.5% de  $\text{NH}_3\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ ) para proporcionar 1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)butil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (80 mg, 26% de

rendimiento). LCMS (ESI)  $m/z$ : 587.2  $[M+H]^+$ .

Paso F: Se agregó HCl/metanol (3N, 1.0 mL) a 5 °C a una solución de 1-(3-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)butil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (90.0 mg, 0.154 mmol) en metanol (3.0 mL). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH alrededor de 8-9 con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxibutil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (36 mg, 50% de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$ : 473.2  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 44



1-(2-hidroxi-1-(1*H*-indol-2-il)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (159 mL, 159 mmol) gota a gota a -60 °C a una solución de 1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (10.0 g, 52.9 mmol) en THF (100 mL). Luego de agitarse durante 1 hora, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL) y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar (1*H*-indol-2-il)metanol (8.0 g,

100% de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$ : 148.1  $[M+H]^+$ .

Paso B: Se agitó una mezcla de (1*H*-indol-2-il)metanol (8.00 g, 54.4 mmol) y ácido 2-yodoxibenzoico ("IBX") (40.0 g, 0.163 mol) en acetato de etilo (200 mL) a 80 °C durante 16 horas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1) para dar 1*H*-indol-2-carbaldehído (4.0 g, 50% de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI)  $m/z$ : 146.1  $[M+H]^+$ .

Paso C: Se agregó NaH (2.6 g, 66.2 mmol) a 0 °C a una mezcla de 1*H*-indol-2-carbaldehído (4.00 g, 27.6 mmol) y  $PPh_3CH_3Br$  (19.7 g, 55.2 mmol) en THF seco (100 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción se inactivó con agua. Luego de la división, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1) para dar 2-vinil-1*H*-indol (4.0 g, 83% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Se agregaron *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (100 mg) y trietilamina (7.0 mL, 69 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-vinil-1*H*-indol (4.0 g, 28 mmol) y  $Boc_2O$  (7.26 g, 33.6 mmol) en DCM (50 mL). Luego de agitarse durante 1 hora, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (200:1) para dar 2-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.2 g, 76% de rendimiento) como un aceite.

Paso E: Se agregaron 4-metoxi-4-metilmorfolin-4-io (1.5 g, 12.8 mmol), agua (10 mL) y  $OsO_4$  (250 mg, 1 mmol) en agua (10 mL) a una mezcla de 2-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.60 g, 10.7 mmol) en acetona (15 mL) y THF (15 mL).

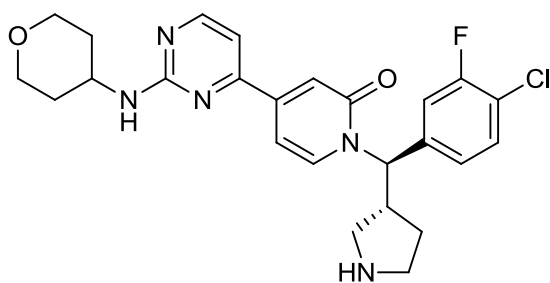
Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregó  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 2-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 69% de rendimiento) como un aceite.

Paso F: Se agregó TBSCI (1.3 g, 8.9 mmol) en diclorometano (20 mL) gota a gota a 0 °C durante 10 minutos a una solución de 2-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.0 g, 7.2 mmol) e imidazol (1.20 g, 17.4 mmol) en DCM (30 mL). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se lavó con agua (2 X 50 mL) y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1) para dar un aceite, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar 2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 18% de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI)  $m/z$ : 318.3  $[\text{M}-56-17]^+$ .

Paso G: Se agregó trietilamina (68 mg, 0.67 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (71 mg, 0.67 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0.610 mmol) en DCM (20 mL). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL). La mezcla resultante se lavó adicionalmente con agua (15 mL) y se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Luego de la remoción del solvente, el residuo 2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-metilsulfoniloxietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo) se usó directamente en el siguiente paso.

Paso H: Se agregaron 2-metilpropan-2-olato de potasio (114 mg, 1.02 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (57 mg, 0.15 mmol), y una solución de 2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-metilsulfoniloietil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.61 mmol) en THF anhidro (15 mL) a una suspensión de 4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (139 mg, 0.510 mmol) en THF anhidro (5.0 mL). La mezcla resultante se agitó a 95 °C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató luego con agua (20 mL) y se diluyó con DCM. Luego de la remoción de los insolubles por filtración, el filtrado se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar formato de 1-(2-hidroxi-1-(1*H*-indol-2-il)etil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (4.6 mg, 1.1% de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11.20 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 432.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 45



1-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)((*R*)-pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Paso A: Se disolvió ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (922.3 mg, 4.285 mmol) en diclorometano (42.8 mL, 0.1M) a temperatura ambiente

bajo nitrógeno y se trató con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (501.6 mg, 5.142 mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurea (1955 mg, 5.142 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1493  $\mu$ L, 8.570 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó luego a 100 mL con diclorometano y se lavó con agua (100 mL). La capa de agua se retroextrajo con diclorometano/isopropanol 4/1 (2 X 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se aislaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite. El producto bruto se cargó en un samplet SP1 y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10% a 70% de acetona en hexanos. Las fracciones que contenían producto (visualización de ninhidrina) se agruparon y concentraron para proporcionar 3-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo como un aceite (1.1 gramo, 100% de rendimiento).

Paso B: Se disolvió 3-(metoxi(metil)carbamoil) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1.107 g, 4.285 mmol) en THF (21.4 mL, 0.2M), se enfrió hasta 0 °C y se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se agregó bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio (0.5M en THF; 17.14 mL, 8.571 mmol) gota a gota por medio de una jeringa y la reacción se agitó luego a 0 °C durante 1.5 horas. Luego se agregó agua (10 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se concentró por rotovap para retirar la mayoría del THF. La mezcla resultante se diluyó a 50 mL con agua y se extrajo con diclorometano/alcohol isopropílico 4/1 (2 X 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se aislaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en un samplet SP1 y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 2% a 50% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron para proporcionar 3-(4-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo como un aceite (920

mg, 65% de rendimiento).

Paso C: Se disolvió 3-(4-cloro-3-fluorobenzoil) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (920 mg, 2.806 mmol) en THF (14.0 mL, 0.2M), se desgasificó con N<sub>2</sub> y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó tri-*sec*-butilborohidruro de litio (1M en THF; 4210 µL, 4.210 mmol) lentamente gota a gota por medio de una jeringa. La reacción se agitó luego a -78 °C durante 30 minutos. Luego se agregó agua (5 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se concentró por rotovap para retirar la mayoría del THF. La mezcla resultante se diluyó a 50 mL con agua y se extrajo con diclorometano/alcohol isopropílico 4/1 (2 X 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se aislaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en un samplet SP1 y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 1% a 55% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían producto se agruparon y concentraron para proporcionar 3-((4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (*3R*)-*tert*-butilo como un aceite y como una mezcla 1:1 de diastereómeros (640 mg, 69% de rendimiento).

Paso D: Se disolvió 3-((4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*3R*)-*tert*-butilo (640 mg, 1.943 mmol) en DCM (4.9 mL, 0.2M) bajo nitrógeno, se trató con trifenilfosfina (637.0 mg, 2.429 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (478.2 µL, 2.429 mmol) por medio de una jeringa. Luego de 5 minutos, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos antes de ser tratada con 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (213 mg, 0.9714 mmol). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de la concentración por rotovap y alto vacío, la mezcla se cargó en una columna de fase inversa C18 y se eluyó con un gradiente de 5% de

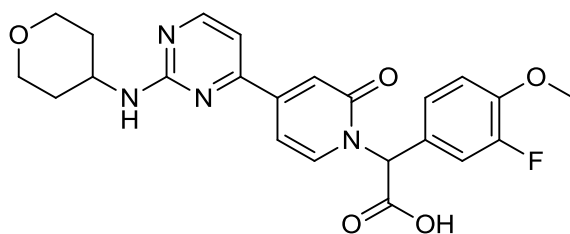
acetonitrilo a 100% de acetonitrilo en agua. La mezcla de diastereómeros aislados se cargó luego en un samplet SP1 y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 20% a 80% de MTBE en diclorometano. Las fracciones que contenían cada diastereómero se aislaron y se concentraron para proporcionar 3-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo de la mancha *rf* mayor y 3-((*S*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo como la mancha *rf* menor, ambos como aceites (54 mg, 10% de rendimiento y 48 mg, 9% de rendimiento respectivamente).

Paso E: Se disolvió 3-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (54.5 mg, 0.103 mmol) en DCM (1.0 mL, 0.1 M) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (75.9 mg, 0.308 mmol). Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con 10% de tiosulfato de sodio (15 mL) y salmuera (15 mL). Los orgánicos aislados se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en un samplet SP1 y se purificó con cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 2% a 50% de acetona en diclorometano para proporcionar 3-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo como un sólido (45 mg, 78% de rendimiento).

Paso F: Se disolvió 3-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)(4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (45.1 mg, 0.0801 mmol) en DMA (1.0 mL, 0.1 M) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se trató con tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (40.5 mg, 0.401 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C durante 1 hora en el microondas. La reacción se diluyó luego con

EtOAc (15 mL), y se lavó con agua (3 x 15 mL) y salmuera (15 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en un samplet SP1 y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10% a 80% de acetona en hexanos. Las fracciones que contenían producto se agruparon, se concentraron y luego se volvieron a disolver en diclorometano (2 mL) y se trataron con TFA/DCM 1:1 (1.0 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó a 15 mL con más DCM y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (2 X 15 mL). Los orgánicos se aislaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-((*R*)-(4-cloro-3-fluorofenil)((*R*)-pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.84 (br s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.84 (br d, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.27 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z* 484.1 [M+H<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 46



Ácido 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)acético

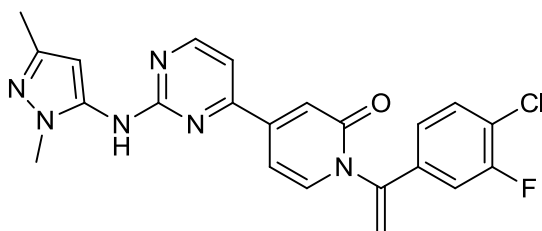
Paso A: Un matraz de fondo redondo 24/40 de 500 mL equipado con una barra de agitación se cargó con éster metílico del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)acético (4.17 g) y se disolvió en tetracloruro de carbono anhidro (200 mL). Se agregó *N*-bromosuccinimida ("NBS") (4.89 g), seguido de peróxido de benzoilo ("BPO") (550 mg). El matraz se equipó con un condensador enfriado con

agua y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Luego de someter a reflujo durante 17.5 horas, el matraz se retiró del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se analizó por LCMS y TLC. Debido a que el material de partida y ambos productos no se ionizaron bien, se usó TLC (40% de acetato de etilo/heptano) para determinar la conversión del material de partida en producto. TLC indicó que el material de partida se había consumido completamente. El filtrado se concentró hasta dar un residuo, se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se adsorbió en una precolumna de sílice. Luego de la purificación ISCO (columna de 80 g, 0-100% de acetato de etilo/heptano por 25 volúmenes de columna) las fracciones del producto uv principal (30-40% de acetato de etilo) se combinaron y concentraron para proporcionar 2-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetato de metilo (4.73 g). El NMR en CDCl<sub>3</sub> fue coherente con 2-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetato de metilo e igualó el que se informa en WO 2007/024945. Las fracciones de un segundo producto activo de uv menor (50-60% de acetato de etilo) se combinaron y concentraron. NMR indicó el compuesto dibromado 2,2-dibromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetato de metilo (0.539 g, 6.7%).

Paso B: Un matraz de fondo redondo secado en horno de 25 mL equipado con una barra de agitación que se había enfriado bajo nitrógeno se cargó con 4-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-piridin-2-ona (553 mg, 2.031 mmol). El sólido se disolvió en THF anhidro (10 mL, 0.203M), se enfrió hasta 0 °C y se trató con hexametildisilazida de litio 1M en tetrahidrofurano (3.6 mL, 1.8 equivalentes, 3.66 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Con agitación vigorosa a temperatura ambiente, una solución THF (2.0 mL) de 2-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)acetato de metilo (563 mg, 1.0 equivalente, 2.031 mmol) se agregó gota a gota durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró

hasta dar un residuo. LCMS indicó que el nuevo producto principal era el ácido que resultaba de la hidrólisis del éster metílico. El residuo se disolvió en metanol (15 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (5 inyecciones X 3 mL/por inyección, 0-80% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con 0.1% de FA durante 14 minutos). Las fracciones que contenían el M+H<sup>+</sup> deseado y > 90% de pureza en todas las ejecuciones se combinaron y liofilizaron para proporcionar ácido 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*-il)acético (89 mg, 10% de rendimiento, 94.2% de pureza uv, 254 nm). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (br s, 2H), 6.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.13-3.91 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.38 (m y H<sub>2</sub>O 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (dq, J = 12.0, 4.4 Hz, 2H); LC-MS: *m/z* = +455.17 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 47

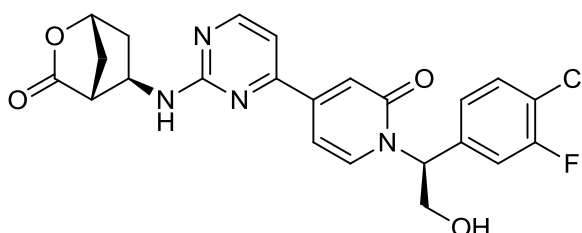


1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)vinil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

Un recipiente de microondas de 2-5 mL equipado con una barra de agitación se cargó con 1-[(1*S*)-2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)etil]-4-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)piridin-2-ona (100 mg, 0.1858 mmol, 1.0 equivalente) y 2,5-dimetilpirazol-3-amina (41.31 mg, 0.3717 mmol, 2.0 equivalentes). Los sólidos se disolvieron en dimetilformamida (3.0 mL) y se agregó hidruro de sodio (14.08 mg, 0.5575 mmol, 3.0 equivalentes, 60% de dispersión en aceite mineral) a temperatura ambiente. El recipiente de microondas se tapó, se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 160 °C durante 10 minutos. El recipiente se enfrió hasta

temperatura ambiente, se destapó y se analizó por LCMS. El producto activo uv principal presentó un M+H<sup>+</sup> coherente con 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)vinil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-2(1*H*)-ona. La mezcla de reacción se dividió entre agua/EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró hasta dar un residuo semisólido bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)vinil)-4-(2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (11.7 mg, 14% de rendimiento, 99.5% de pureza, uv 254 nm). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 9.53 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz 1H), 7.58 (t, J = 8.2 Hz 1H), 7.53- 7.44 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz 1H), 6.22(d, J = 1.5 Hz 1H), 6.05 (s, 1H), 5.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS: *m/z* = +437.12 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 48



1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

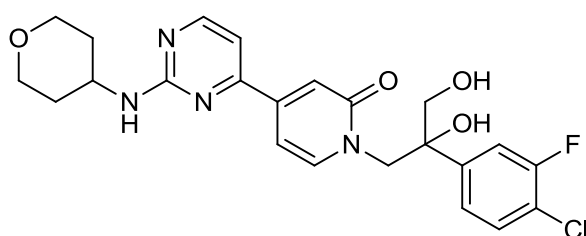
Paso A: Una mezcla de 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilcarbamato de bencilo (0.05 g, 2.0 mmol) y Pd/C (10%, 50 mg) en metanol (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-amino-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona (360 mg, más de 100%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: 128.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso B: Se cargó un recipiente de microondas con 1-(2-(*terc*-

butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0.280 mmol), 5-amino-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona (89 mg, 0.70 mmol), una gota de HCl concentrado y *s*-butanol (2.0 mL). La mezcla se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 3 horas. Luego de completarse la reacción, la mezcla se concentró para dar 1-((*S*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (164 mg, 100% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: 285.2 [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

Paso C: Se agregó TBAF (80 mg, 0.31 mmol) a una solución de 1-((*S*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (164 mg, 0.280 mmol) en THF (10 mL). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (5 X 30 mL). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(3-oxo-2-oxabiciclo [2.2.1]heptan-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (6 mg, 5% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.5, 1H), 5.03(s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); LCMS (ESI) *m/z*: 471.1 [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49



1-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-

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

Paso A: Se agregó *n*-BuLi (2.5N, 8.0 mL) a -78 °C a una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5.6 g, 0.15 mol) en THF (50 mL). Luego de agitarse durante 0.5 horas, se agregó 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (3.9 g, 0.013 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó luego durante 2 horas a 25 °C. Luego de inactivar con NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo para dar (2-(4-cloro-3-fluorofenil)aliloxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (1.6 g, 40% de rendimiento).

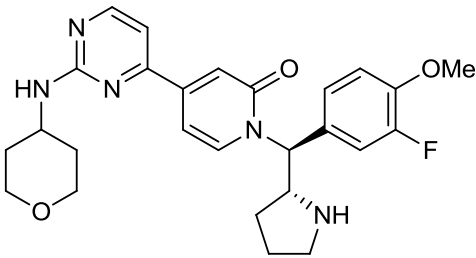
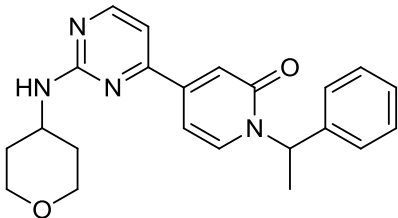
Paso B: Se agregó *m*CPBA (372 mg, 2.20 mmol) a una solución de (2-(4-cloro-3-fluorofenil)aliloxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (450 mg, 1.50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10%, 2 X 10 mL). La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (3 X 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar (2-(4-cloro-3-fluorofenil)oxiran-2-iloxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (490 mg, más de 100% de rendimiento).

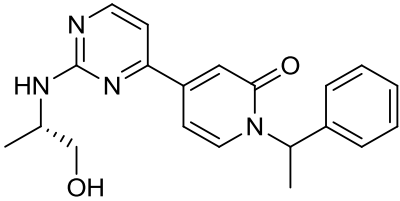
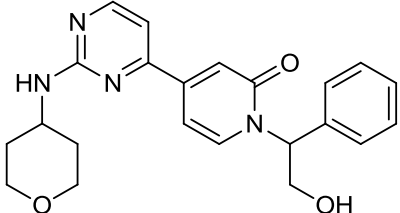
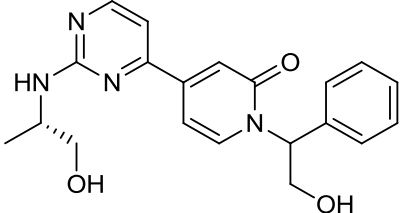
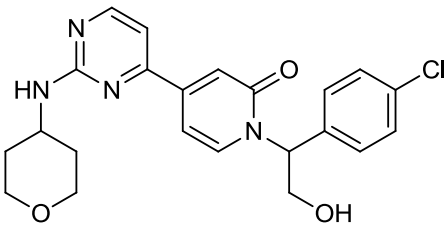
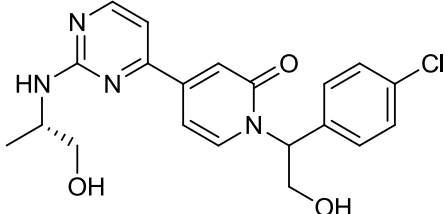
Paso C: Se agregaron 4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (136 mg, 0.500 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (248 mg, 1.80 mmol) a una solución de (2-(4-cloro-3-fluorofenil)oxiran-2-iloxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (200 mg, 0.600 mmol) en DMF (5.0 mL). Luego de calentarse a 80°C durante la noche, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de la adición de TFA (5.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró al vacío y el

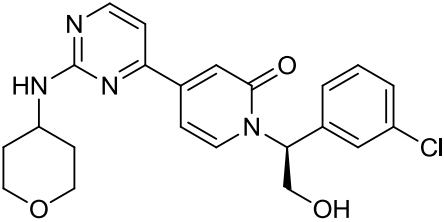
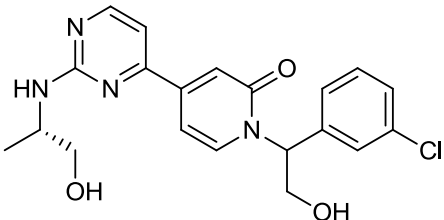
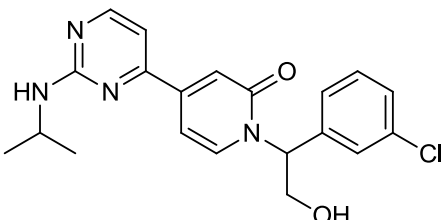
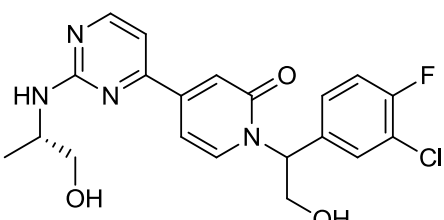
residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,3-dihidroxipropil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (70 mg, 30% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.39 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 475.1 [M+H]<sup>+</sup>.

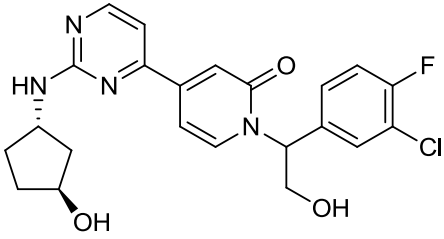
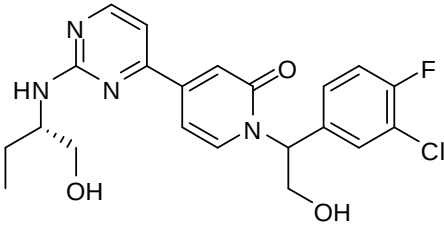
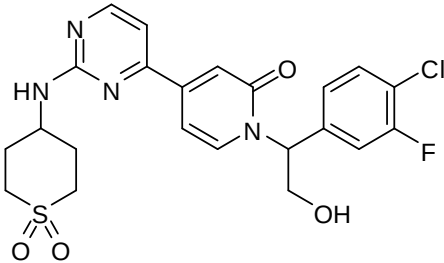
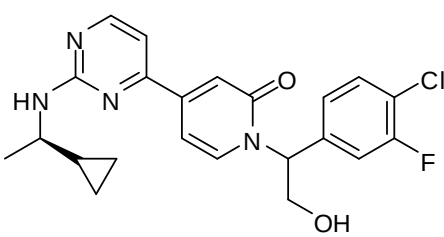
Los siguientes compuestos en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos que anteceden usando materiales de partida e intermedios apropiados.

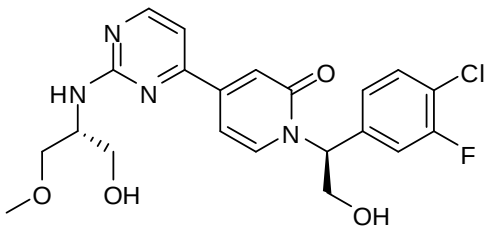
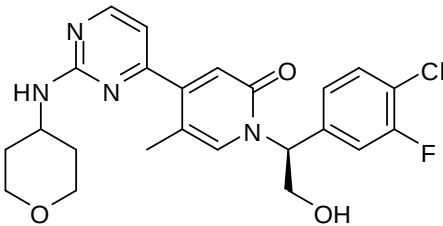
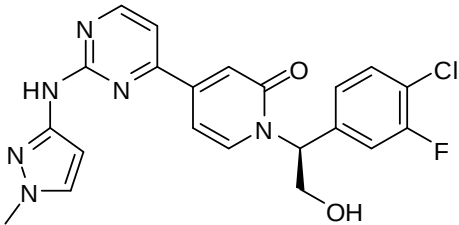
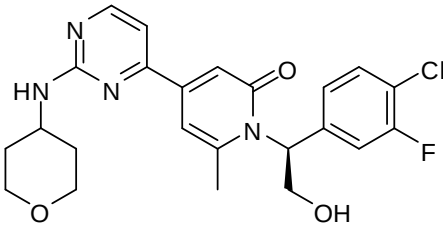
TABLA 2

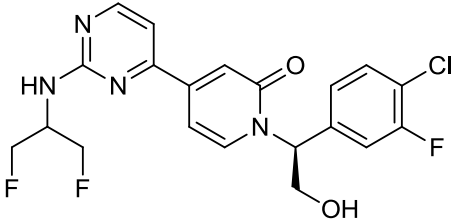
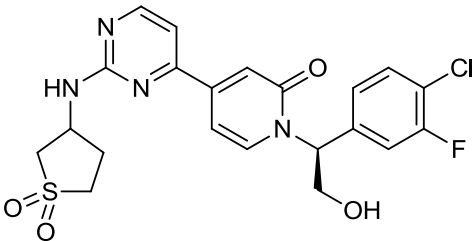
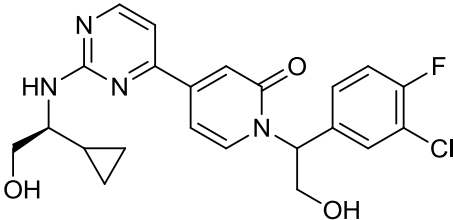
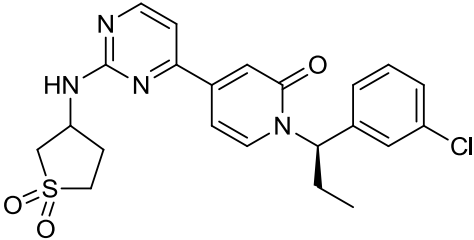
| Ej. # | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                | MS                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 50    |  | 1-(( <i>S</i> )-(3-fluoro-4-metoxifenil)(( <i>R</i> )-pirrolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>480.2,<br>482.2 |
| 51    |  | 1-(1-feniletil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                              | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>377.2           |

|    |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 52 |    | 4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-feniletil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                             | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 351.2        |
| 53 |    | 1-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona          | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 393.2        |
| 54 |  | 1-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 367.1        |
| 55 |  | 1-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 427.1, 429.1 |
| 56 |  | 1-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona          | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 401.1, 403.1 |

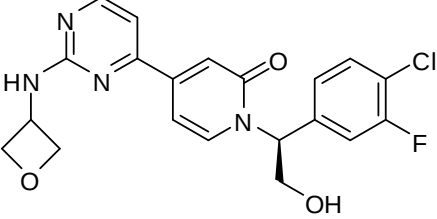
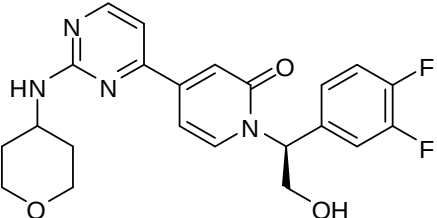
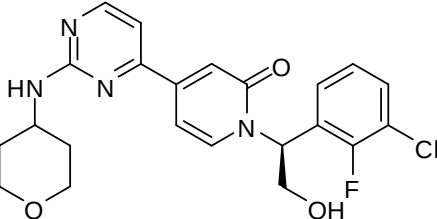
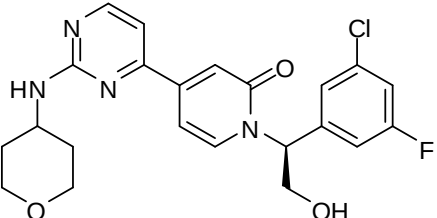
|    |                                                                                     |                                                                                                                                 |                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 57 |    | (S)-1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>427.1,<br>429.1 |
| 58 |    | 1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona             | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>401.1,<br>403.1 |
| 59 |  | 1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                               | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>385.1,<br>387.1 |
| 60 |  | 1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona    | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>419.1,<br>421.1 |

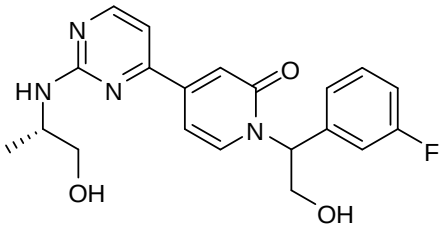
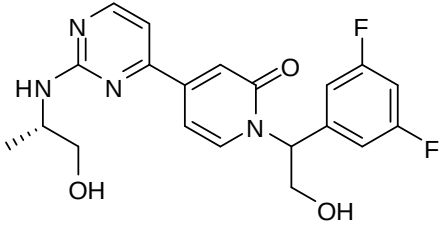
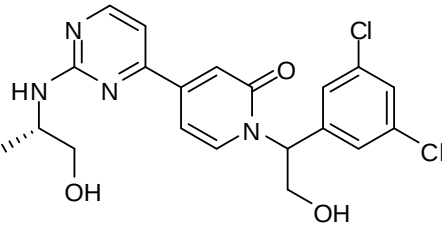
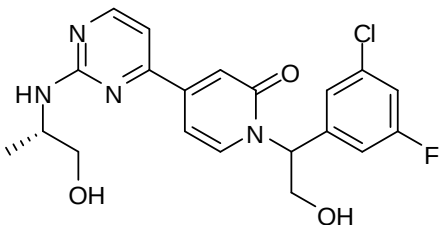
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                   |                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 61 |    | 1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>445.1,<br>447.1  |
| 62 |   | 1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((( <i>S</i> )-1-hidroxibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona               | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>433.1,<br>435.1  |
| 63 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -dioxo-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona     | <i>m/z</i><br>(APCI-neg) M-<br>1 =<br>491.1,<br>493.0 |
| 64 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((( <i>R</i> )-1-ciclopropiletil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                 | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>429.1,<br>431.1  |

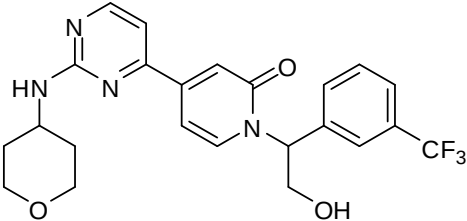
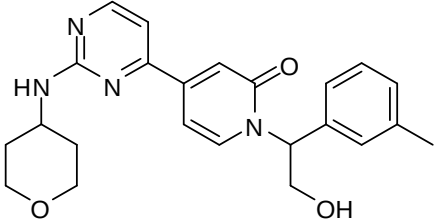
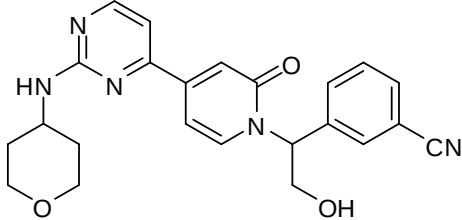
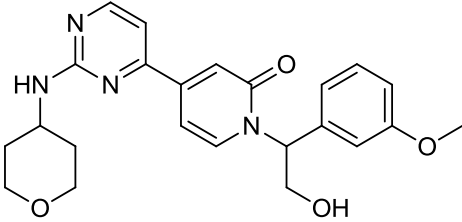
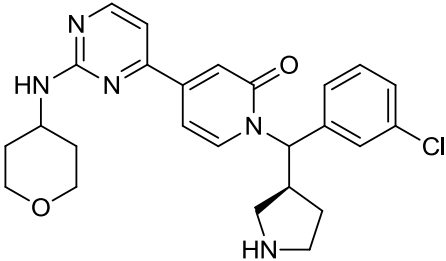
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 65 |    | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-<br>4-(2-((( <i>R</i> )-1-hidroxi-3-metoxipropan-2-<br>il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>449.1,<br>451.1 |
| 66 |   | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-<br>5-metil-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-<br>il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona  | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>459.1,<br>461.1 |
| 67 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-<br>4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-<br>il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona           | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>441.1,<br>443.1 |
| 68 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-<br>6-metil-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-<br>il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona  | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>459.1,<br>461.1 |

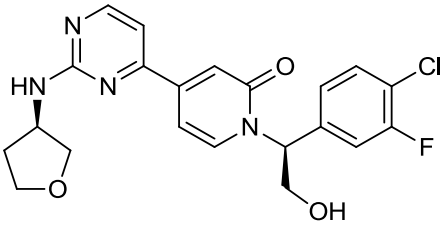
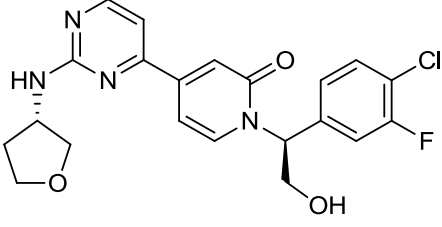
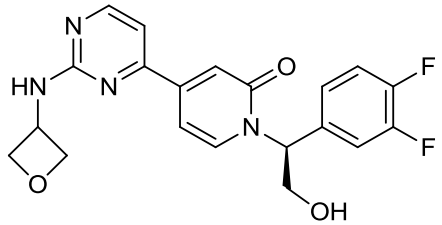
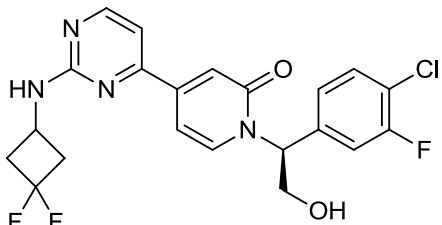
|    |                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 69 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1,3-difluoropropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona          | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>439.1,<br>441.1  |
| 70 |   | 1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-neg) M-<br>1 =<br>479.0,<br>481.0 |
| 71 |  | 1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietyl)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona       | <i>m/z</i><br>(APCI-neg) M-<br>1 =<br>445.1,<br>447.1 |
| 72 |  | 1-((R)-1-(3-clorofenil)propil)-4-(2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                  | <i>m/z</i><br>(APCI-neg) M-<br>1 =<br>459.1,<br>460.0 |

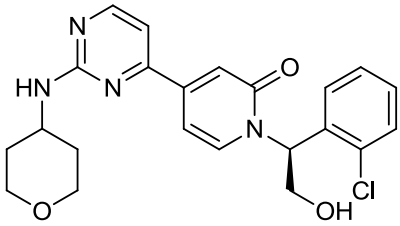
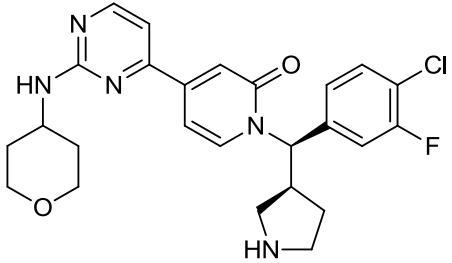
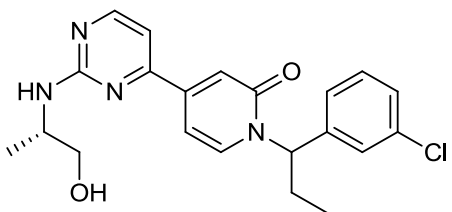
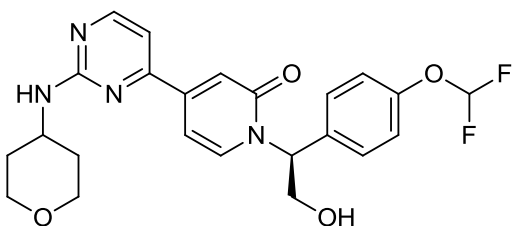
|    |  |                                                                                                                                                           |                                                 |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 73 |  | 1-(( <i>R</i> )-1-(3-clorofenil)propil)-4-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-hidroxiciclopentil)amino) pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | <i>m/z</i><br>(APCI-neg) M-1 = 425.1, 427.1     |
| 74 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                          | <i>m/z</i><br>(APCI-pos) M+1 = 431.1            |
| 75 |  | ( <i>S</i> )-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona        | <i>m/z</i><br>(APCI-pos) M+1 = 429.1            |
| 76 |  | ( <i>S</i> )-4-(5-cloro-2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos) M+1 = 479.0, 481 (73%) |
| 77 |  | ( <i>R</i> )-1-(1-(3-clorofenil)propil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                          | <i>m/z</i><br>(APCI-pos) M+1 =                  |

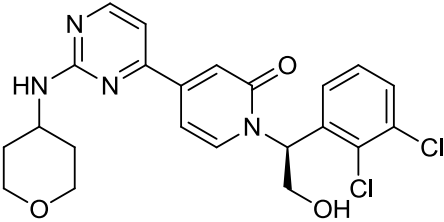
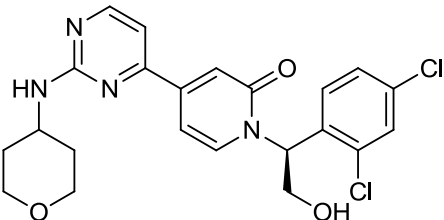
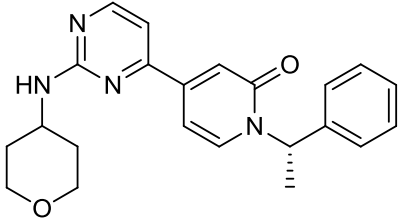
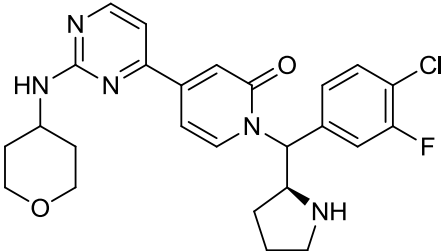
|    |                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                                                                                                          | 425.1,<br>426.1                                      |
| 78 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((oxetan-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                       | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>417.1,<br>419.1 |
| 79 |   | (S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona     | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>429.1           |
| 80 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>445.0,<br>447.1 |
| 81 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>445.1,<br>447.1 |

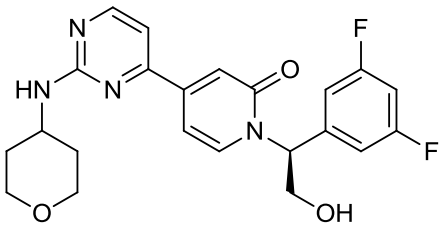
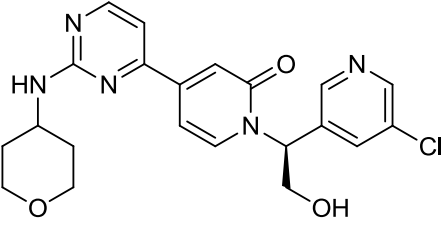
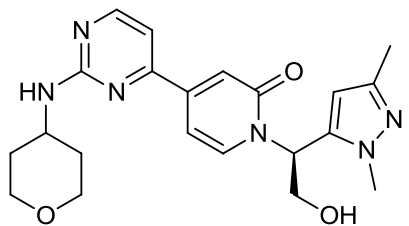
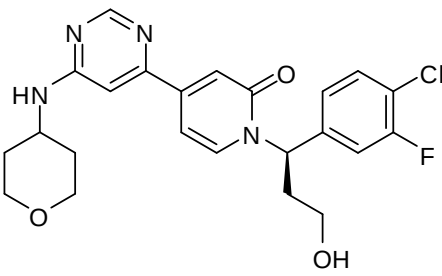
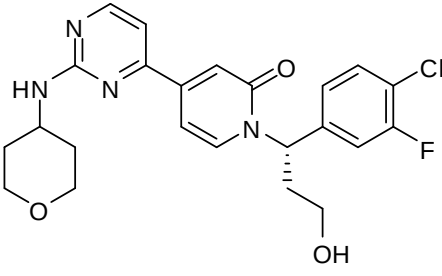
|    |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 82 |    | 1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona         | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 385.1        |
| 83 |    | 1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona     | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 403.1        |
| 84 |  | 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 435.1, 437.0 |
| 85 |  | 1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 419.1, 421.1 |

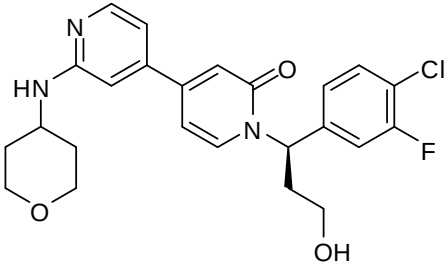
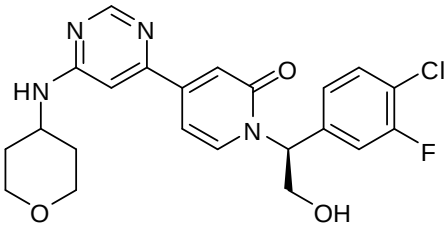
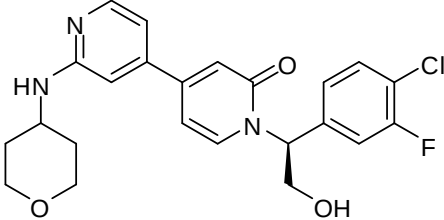
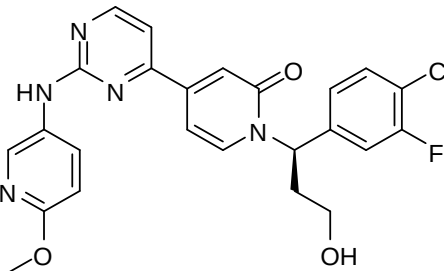
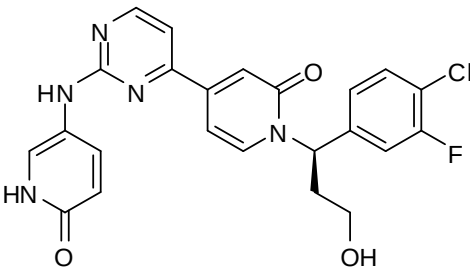
|    |                                                                                     |                                                                                                                               |                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 86 |    | 1-(2-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona         | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 461.1           |
| 87 |    | 1-(2-hidroxi-1- <i>m</i> -toliletil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                  | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 407.1           |
| 88 |  | 3-(2-hidroxi-1-(2-oxo-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo                | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 418.1           |
| 89 |  | 1-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                   | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 423.1           |
| 90 |  | 1-((3-clorofenil)(( <i>S</i> )-pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 466.1,<br>467.1 |

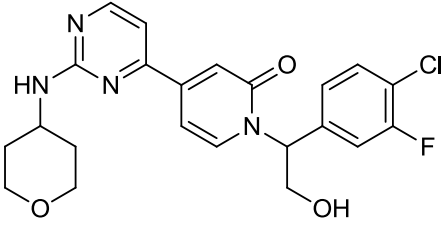
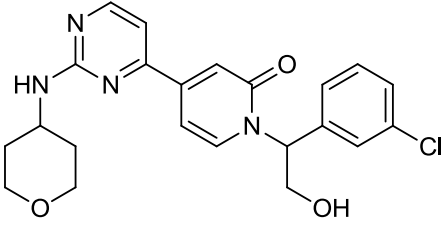
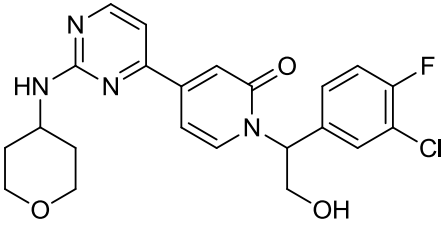
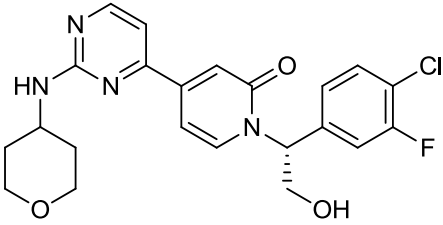
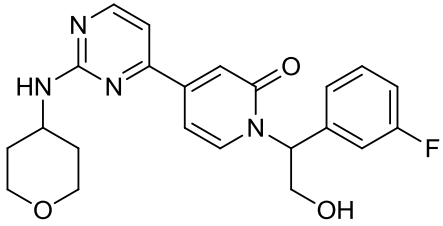
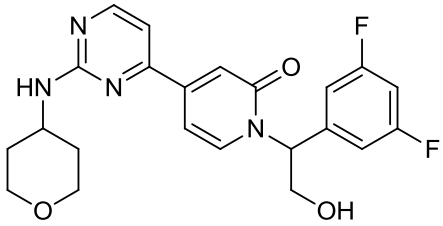
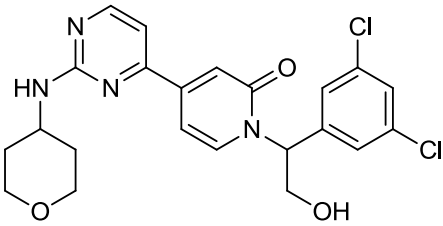
|    |                                                                                     |                                                                                                                        |                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 91 |    | 1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>431.1,<br>433.1 |
| 92 |   | 1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>431.1,<br>433.1 |
| 93 |  | (S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((oxetan-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                  | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>401.1           |
| 94 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((3,3-difluorociclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona   | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>451.1,<br>453.1 |

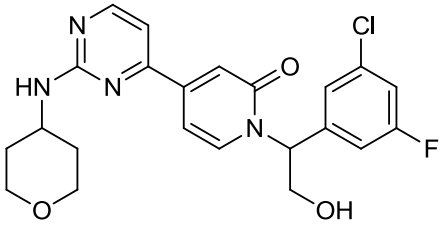
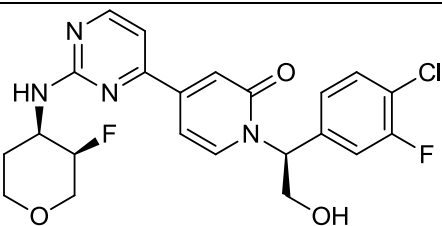
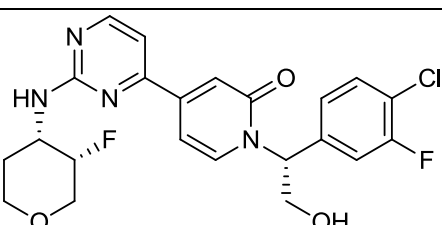
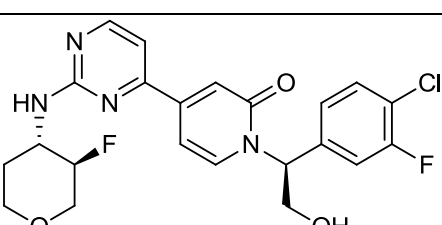
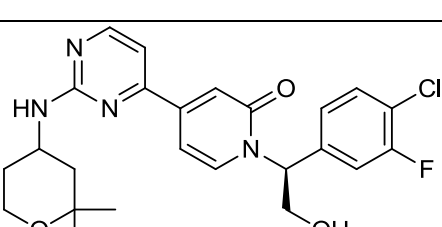
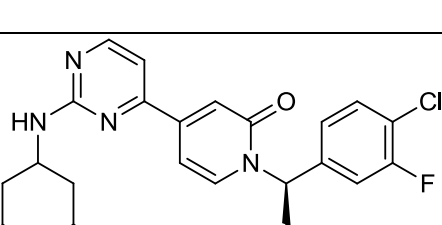
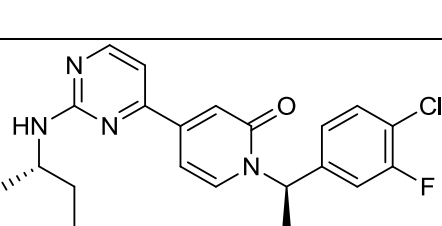
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                           |                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 95 |    | (S)-1-(1-(2-clorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                           | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>427.1,<br>429.1 |
| 96 |   | 1-(( <i>R</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(( <i>S</i> )-pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>484.1,<br>485.1 |
| 97 |  | 1-(1-(3-clorofenil)propil)-4-(2-((( <i>S</i> )-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                      | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>399.1,<br>401.1 |
| 98 |  | (S)-1-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>459.1           |

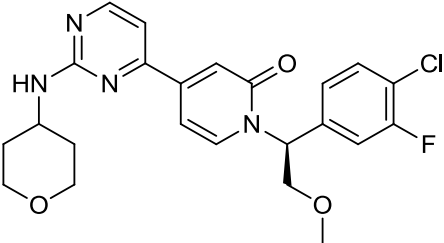
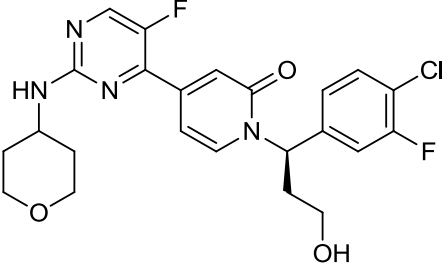
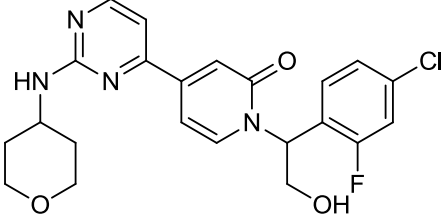
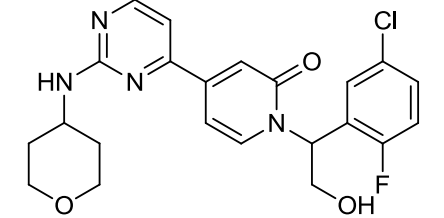
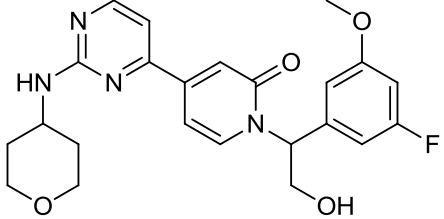
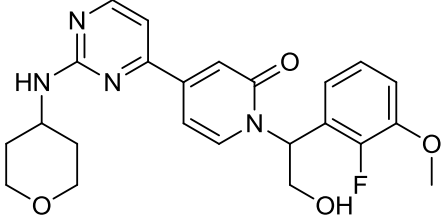
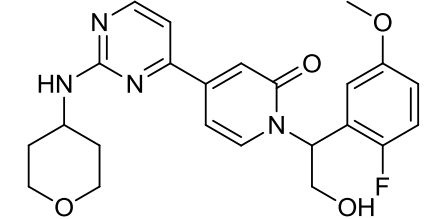
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                |                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 99  |    | (S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>461.1,<br>463.1 |
| 100 |    | (S)-1-(1-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>461.1,<br>463.0 |
| 101 |  | (S)-1-(1-feniletil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                   | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>377.2           |
| 102 |  | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)((S)-pirrolidin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>484.1,<br>485.1 |

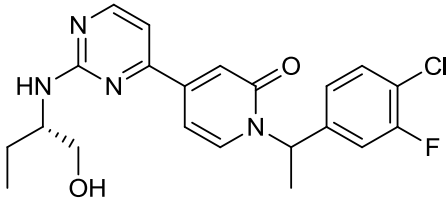
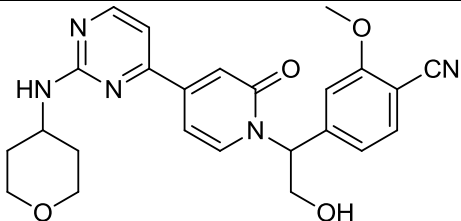
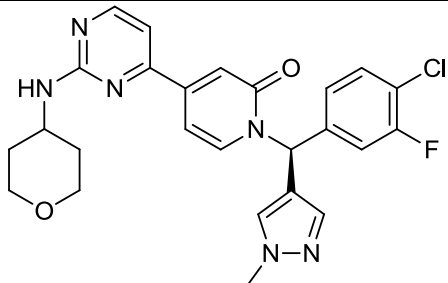
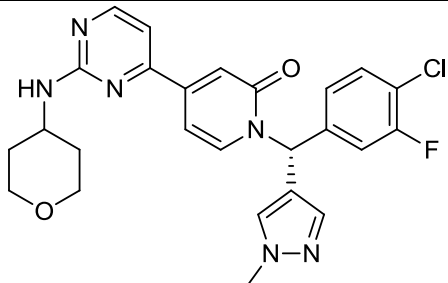
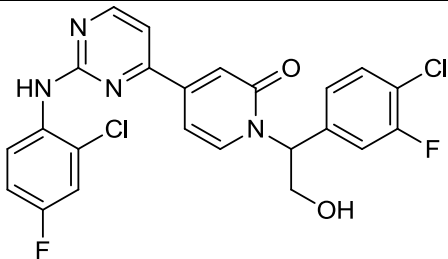
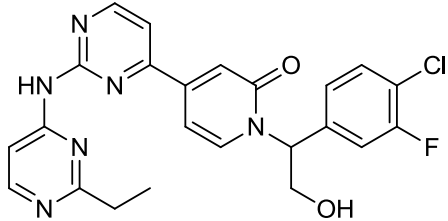
|     |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 103 |    | (S)-1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona           | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 429.1        |
| 104 |    | (S)-1-(1-(5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona         | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 428.1, 430.1 |
| 105 |  | (S)-1-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 411.2        |
| 106 |  | (R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona    | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 459.0        |
| 107 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona    | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 = 459.0        |

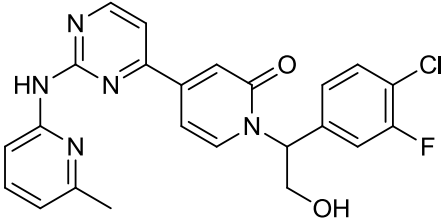
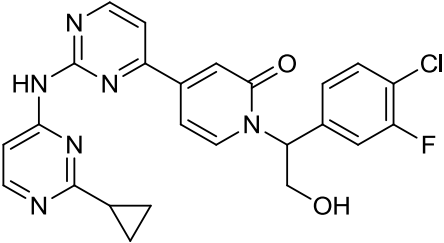
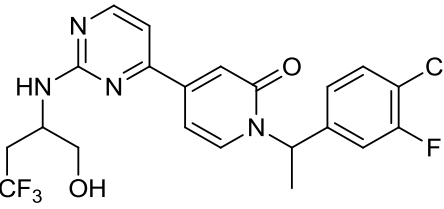
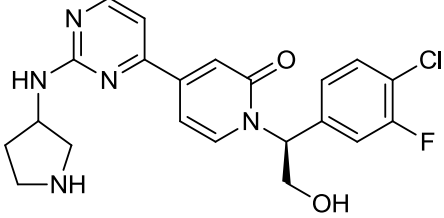
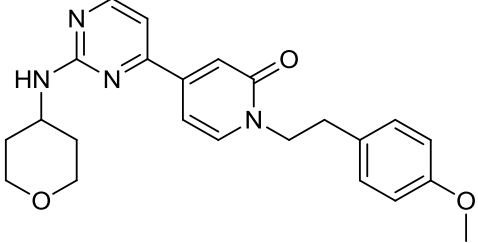
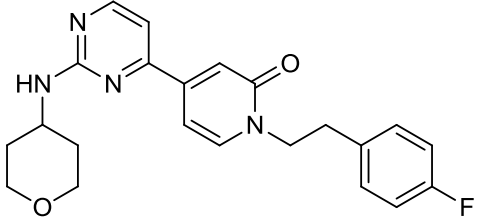
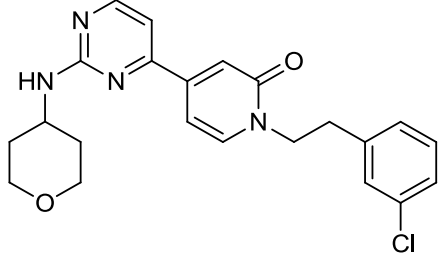
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 108 |    | ( <i>R</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino))piridin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>458.0 |
| 109 |    | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(6-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino))pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona  | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>445.0 |
| 110 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino))piridin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona    | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>444.0 |
| 111 |  | ( <i>R</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino))pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>482.1 |
| 112 |  | ( <i>R</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(2-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino))pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona    | <i>m/z</i><br>(APCI-<br>pos)<br>M+1 =<br>468.1 |

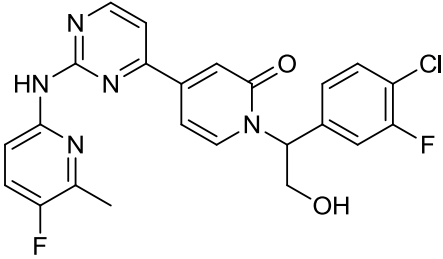
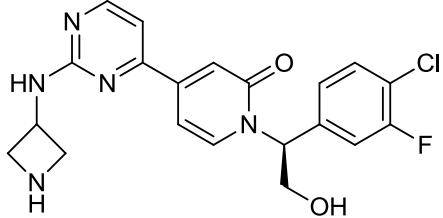
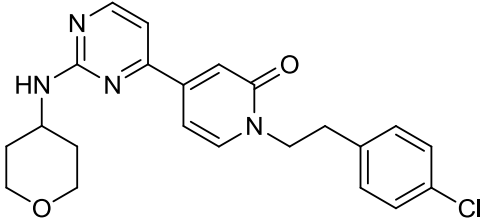
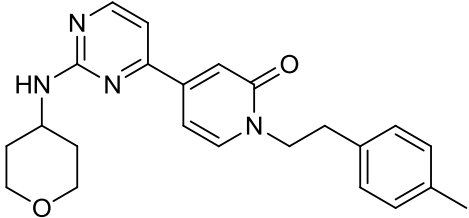
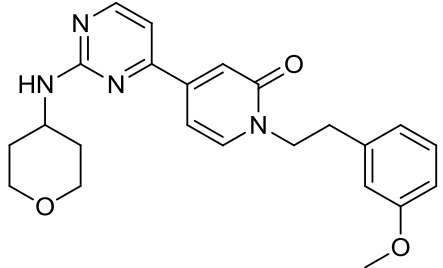
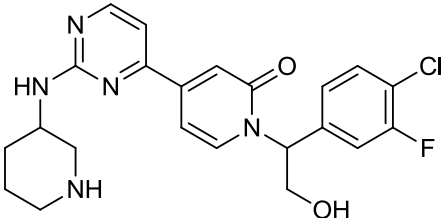
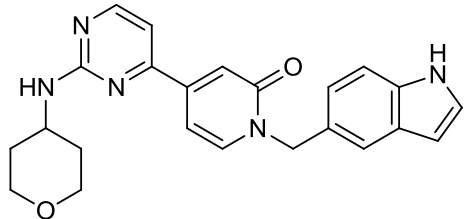
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 113 |    | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 445.1 |
| 114 |    | 1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                       | 427.1 |
| 115 |   | 1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 445.1 |
| 116 |  | ( <i>R</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 444.1 |
| 117 |  | 1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                      | 411.1 |
| 118 |  | 1-(1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                  | 429.1 |
| 119 |  | 1-(1-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | 461.1 |

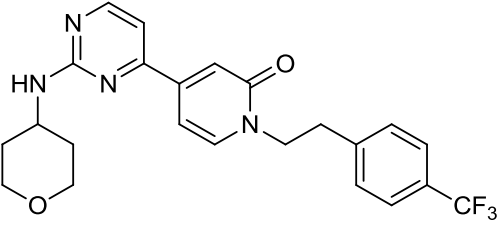
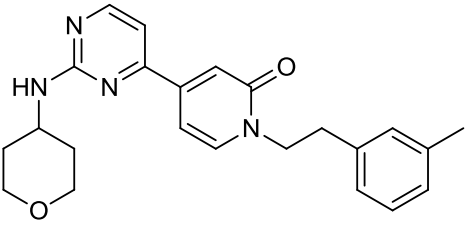
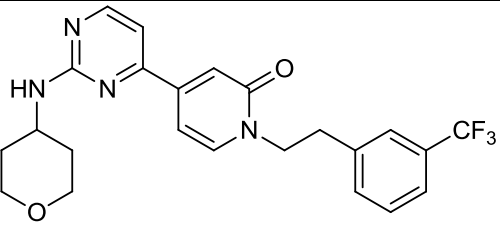
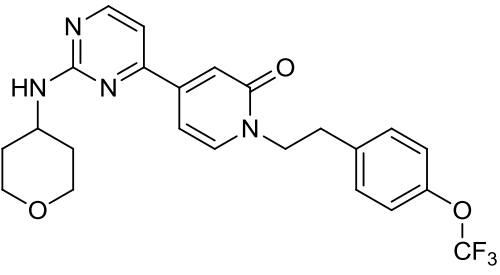
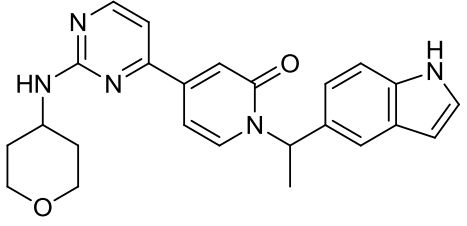
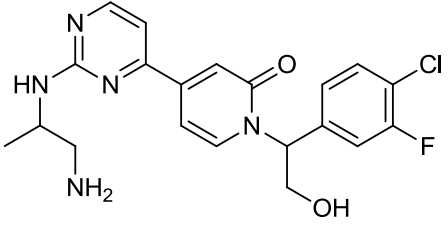
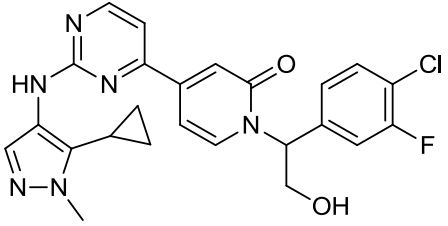
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 120 |    | 1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                | 445.1 |
| 121 |    | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-fluorotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 463.1 |
| 122 |    | 1-(( <i>R</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-fluorotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 463.1 |
| 123 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-fluorotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 463.1 |
| 124 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                        | 473.1 |
| 125 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                            | 459.1 |
| 126 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((( <i>S</i> )-4-metoxibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                     | 447.1 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                    |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 127 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | 459.2 |
| 128 |    | (R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiampil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 477.1 |
| 129 |   | 1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiampil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 445.1 |
| 130 |  | 1-(1-(5-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiampil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 445.1 |
| 131 |  | 1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxiampil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona             | 441.2 |
| 132 |  | 1-(1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxiampil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona             | 441.2 |
| 133 |  | 1-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxiampil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona             | 441   |

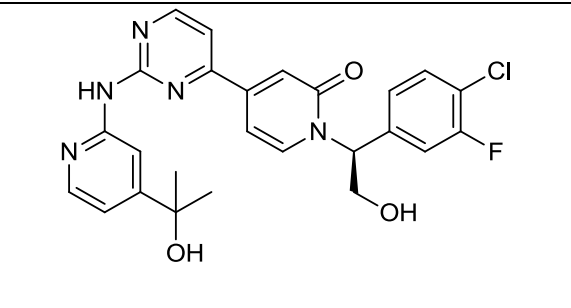
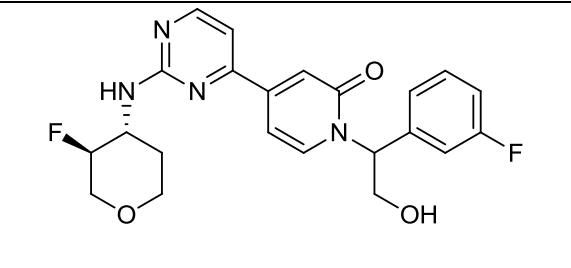
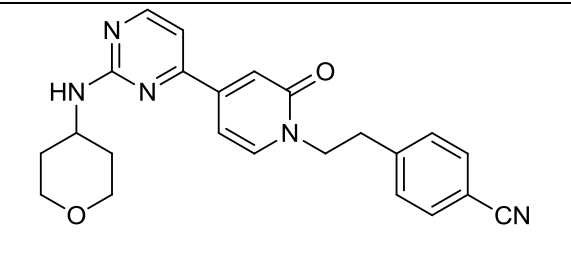
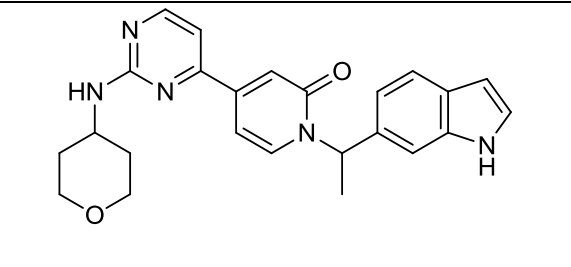
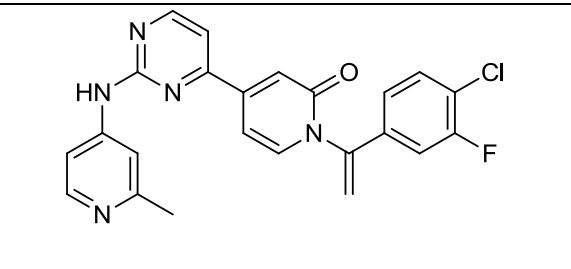
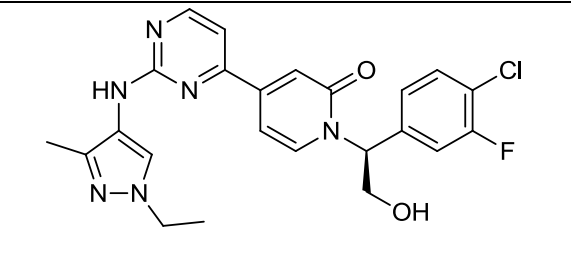
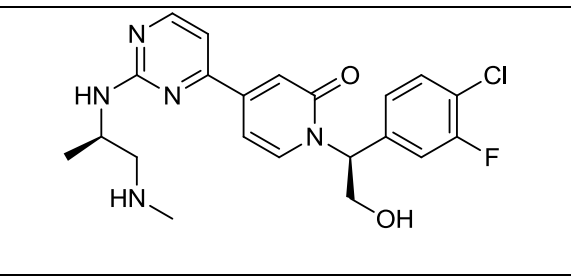
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 134 |    | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(((S)-1-hidroxibutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                         | 417.1 |
| 135 |    | 4-(2-hidroxi-1-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-2-metoxibenzonitrilo                                 | 446.1 |
| 136 |   | ( <i>S</i> )-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 495.2 |
| 137 |  | ( <i>R</i> )-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 481.2 |
| 138 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-cloro-4-fluorofenil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                 | 489   |
| 139 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-etilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                  | 467.2 |

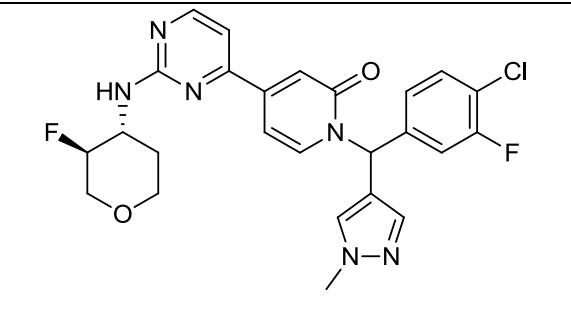
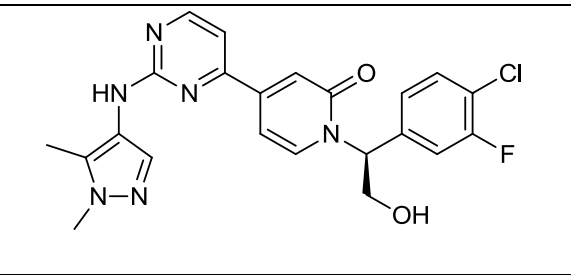
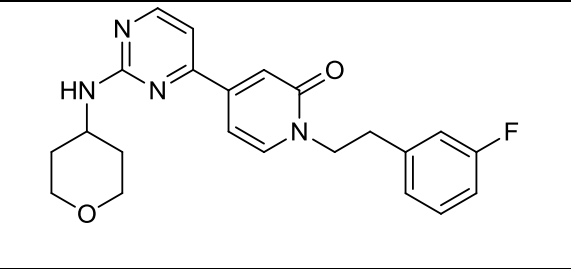
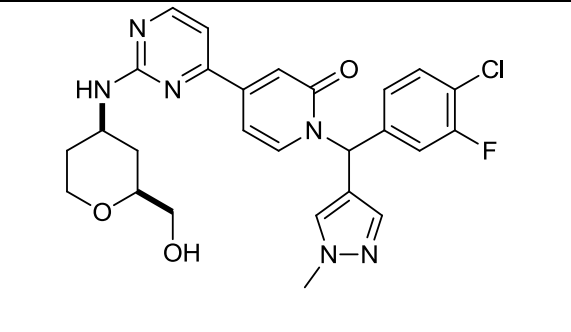
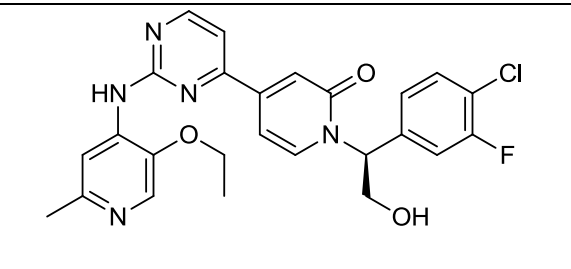
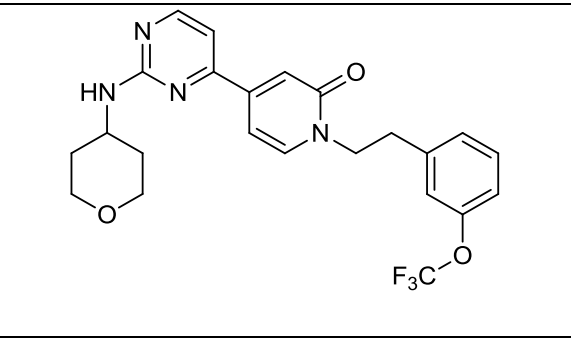
|     |                                                                                     |                                                                                                                                |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 140 |    | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona         | 452.1 |
| 141 |    | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 479.1 |
| 142 |   | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((4,4,4-trifluoro-1-hidroxiбутан-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona   | 471.1 |
| 143 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(pirrolidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona  | 430.3 |
| 144 |  | 1-(4-metoxifenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | 407.2 |
| 145 |  | 1-(4-fluorofenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | 395.2 |
| 146 |  | 1-(3-clorofenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                    | 411.2 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                 |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 147 |    | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 470.1 |
| 148 |    | ( <i>S</i> )-4-(2-(azetidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona     | 416.2 |
| 149 |   | 1-(4-clorofenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                     | 411.2 |
| 150 |  | 1-(4-metilfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                     | 391.2 |
| 151 |  | 1-(3-metoxifenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                    | 407.3 |
| 152 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(piperidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                 | 444.2 |
| 153 |  | 1-((1 <i>H</i> -indol-5-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | 402.3 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 154 |    | 4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(4-(trifluorometil)fenetil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                            | 445.2 |
| 155 |    | 1-(3-metilfenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                       | 391.3 |
| 156 |   | 4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenetil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                            | 445.2 |
| 157 |  | 4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenetil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                           | 461.2 |
| 158 |  | 1-(1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                       | 416.3 |
| 159 |  | 4-(2-((1-aminopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                             | 418.2 |
| 160 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((5-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 481.1 |

|     |  |                                                                                                                                          |        |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 161 |  | (S)-4-(2-((5-bromo-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1H)-ona                | 529.93 |
| 162 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((cis)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 475.1  |
| 163 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                   | 455.1  |
| 164 |  | 1-(1-(1H-indol-2-il)etil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                                        | 416.2  |
| 165 |  | 1-(3,4-diclorofenetil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                                           | 445.1  |
| 166 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                   | 455.1  |
| 167 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona               | 455.13 |

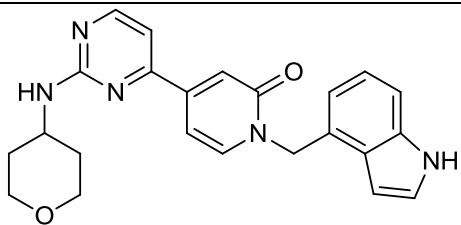
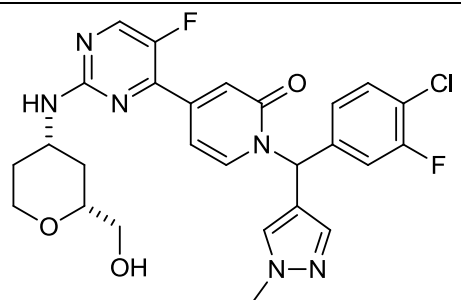
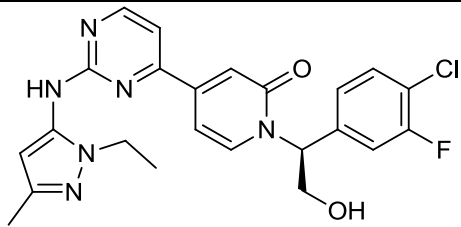
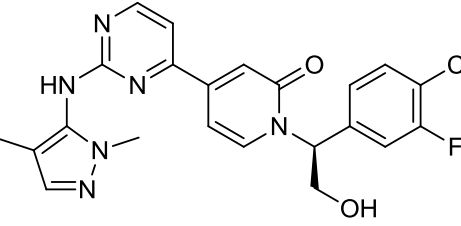
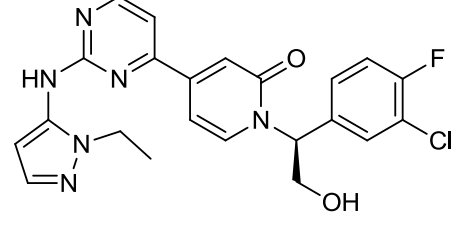
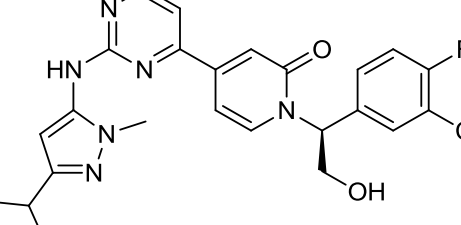
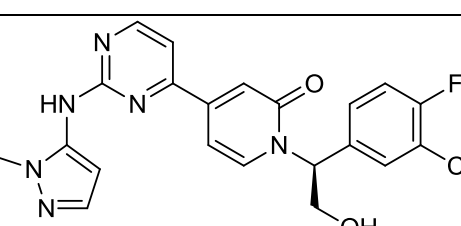
|     |                                                                                     |                                                                                                                                      |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 168 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 496.15 |
| 169 |    | 1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona           | 429.2  |
| 170 |   | 4-(2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2H)-il)etil)benzonitrilo                                  | 402.3  |
| 171 |  | 1-(1-(1H-indol-6-il)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                                     | 416.3  |
| 172 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)vinil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                                 | 434.1  |
| 173 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona        | 469.1  |
| 174 |  | 1-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((R)-1-(metilamino)propan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona          | 432.3  |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                               |                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 175 |    | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-fluorotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 513.2          |
| 176 |    | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                          | 455.1          |
| 177 |   | 1-(3-fluorofenetil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                                                  | 395.1          |
| 178 |  | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-4-(2-((( <i>cis</i> )-2-(hidroximetil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona    | 547.2<br>(+Na) |
| 179 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((5-etoxi-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                   | 496.2          |
| 180 |  | 4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenetil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                                       | 461.1          |



|     |  |                                                                                                                                                    |       |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 188 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona               | 496.2 |
| 189 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 481.1 |
| 190 |  | (S)-5-(((4-(1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo      | 466   |
| 191 |  | 1-((3,4-diclorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                       | 513.2 |
| 192 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                                 | 452.1 |
| 193 |  | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((3S,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona   | 513.2 |

|     |  |                                                                                                                             |       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 194 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona             | 469.1 |
| 195 |  | 1-((1H-indazol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                           | 403.1 |
| 196 |  | 1-((3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona    | 461.2 |
| 197 |  | 1-((1H-indol-7-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                             | 402.2 |
| 198 |  | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 502.1 |
| 199 |  | 1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                         | 420.1 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 200 |    | 1-((1 <i>H</i> -indol-4-il)metil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                                         | 402.2          |
| 201 |    | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((( <i>cis</i> )-2-(hidroximetil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 565.2<br>(+Na) |
| 202 |   | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                            | 469.1          |
| 203 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((1,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                               | 455.1          |
| 204 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                    | 455.1          |
| 205 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                       | 483.2          |
| 206 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                   | 441.1          |

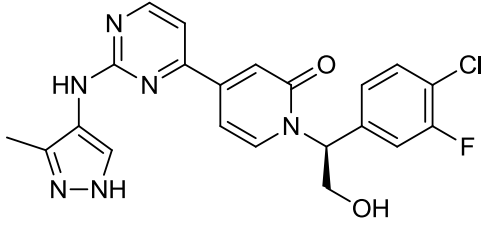
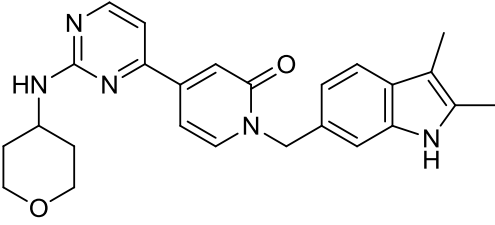
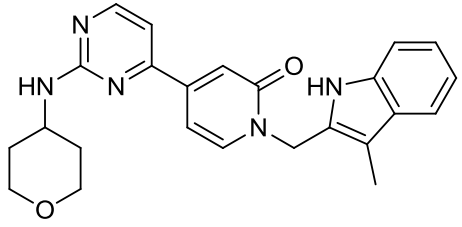
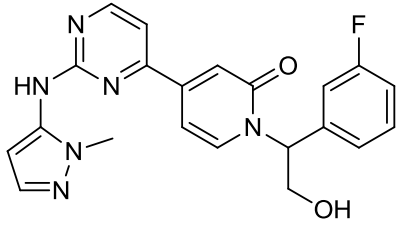
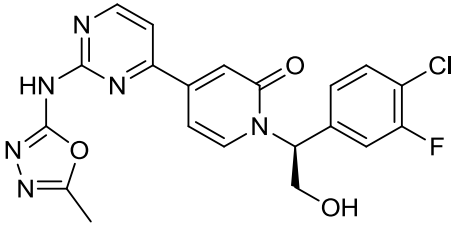
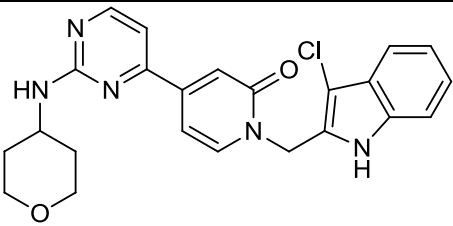
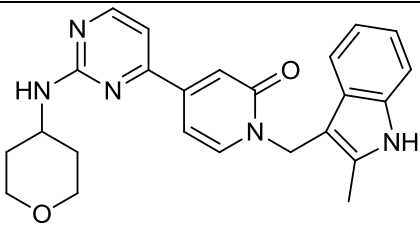
|     |  |                                                                                                                                      |        |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 207 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona            | 455.1  |
| 208 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                | 441.12 |
| 209 |  | 1-((3,4-diclorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 531    |
| 210 |  | 1-((3-cloro-1H-indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                              | 436.2  |
| 211 |  | 1-(indolin-6-ilmetil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                                         | 404.2  |
| 212 |  | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona  | 505.2  |
| 213 |  | 1-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                   | 417.2  |

|     |  |                                                                                                                                               |       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 214 |  | 1-(benzo[d]oxazol-2-ylmethyl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyridin-2(1H)-ona                                          | 404.2 |
| 215 |  | 1-((R)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                | 429.2 |
| 216 |  | 1-((S)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                | 429.2 |
| 217 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                  | 469.2 |
| 218 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                  | 469.2 |
| 219 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                     | 455.2 |
| 220 |  | (S)-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 513.1 |

|     |  |                                                                                                                                                                                   |       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 221 |  | ( <i>R</i> )-1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 513.1 |
| 222 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((( <i>cis</i> )-3-hidroxiciclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                         | 413.1 |
| 223 |  | 1-(( <i>S</i> )-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((( <i>trans</i> )-3-hidroxiciclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                       | 413.1 |
| 224 |  | 1-((5-clorobenzo[ <i>d</i> ]oxazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                           | 438.1 |
| 225 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3-metoxiciclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                         | 427.1 |
| 226 |  | 1-((5-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                | 436   |

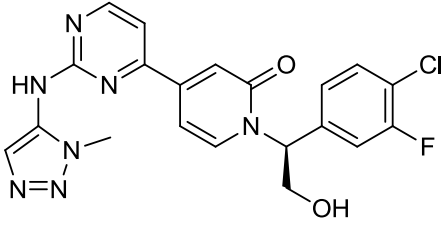
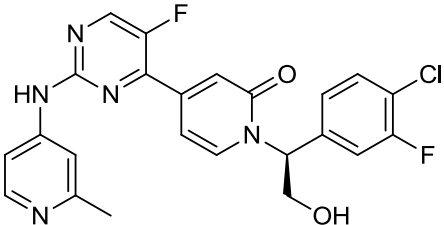
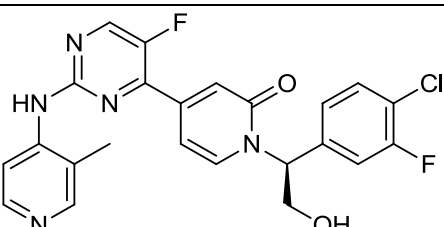
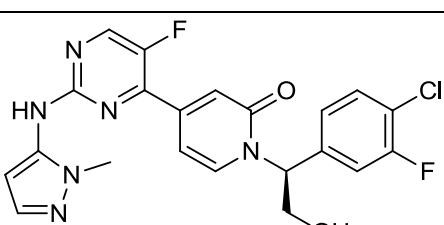
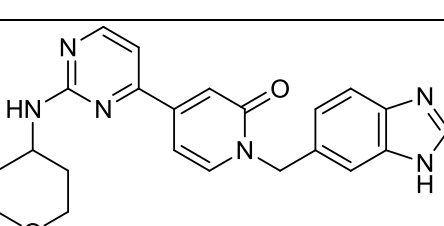
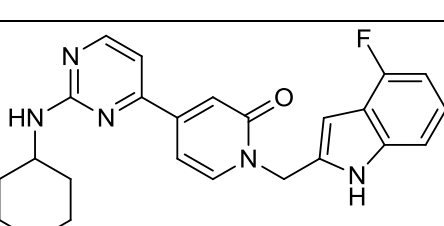
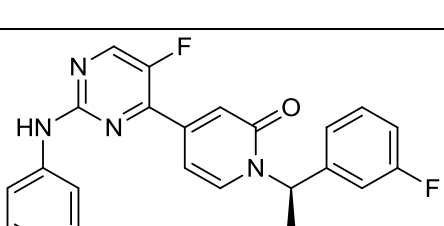
|     |  |                                                                                                                                                     |       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 227 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona           | 508.1 |
| 228 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((5-etil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | 469.2 |
| 229 |  | 1-((3-metil-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                  | 416.3 |
| 230 |  | 1-((1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                  | 416.2 |
| 231 |  | 1-((5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                 | 420.3 |
| 232 |  | 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                          | 402.3 |
| 233 |  | 1-((1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i> ]piridin-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 403.2 |

|     |  |                                                                                                                                                  |       |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 234 |  | 1-((6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | 438.1 |
| 235 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona        | 407.3 |
| 236 |  | 1-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | 403.2 |
| 237 |  | 1-((2-metil-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona               | 416.1 |
| 238 |  | 1-((7-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 420.1 |
| 239 |  | 1-óxido de ( <i>S</i> )-4-((4-(1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-2-metoxipiridina | 484.1 |
| 240 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((5-metoxi-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona    | 482.2 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                         |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 241 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 441.2 |
| 242 |    | 1-((2,3-dimetil-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona  | 430.1 |
| 243 |   | 1-((3-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | 416.2 |
| 244 |  | 1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona             | 407.2 |
| 245 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona     | 443.2 |
| 246 |  | 1-((3-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | 436.1 |
| 247 |  | 1-((2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | 416.2 |

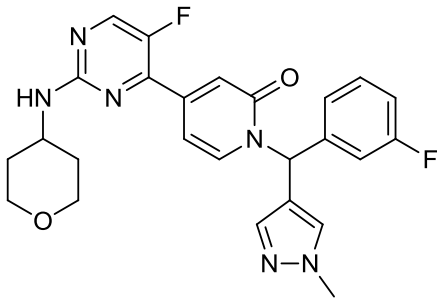
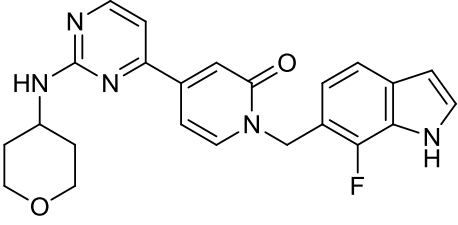
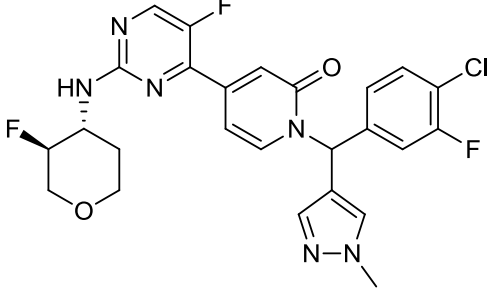
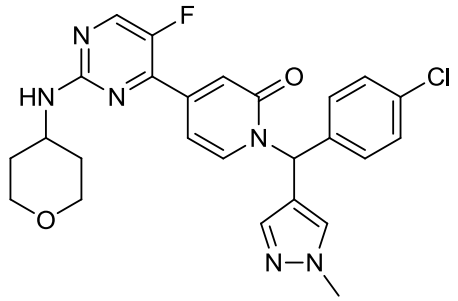
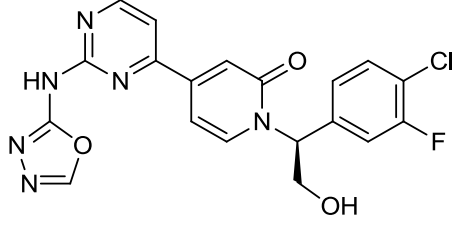
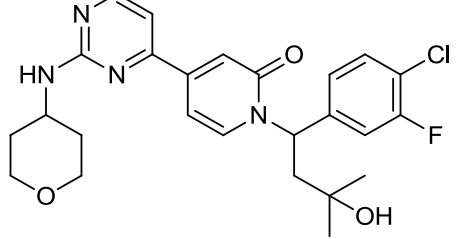
|     |  |                                                                                                                                                                                            |       |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 248 |  | 1-((3- <i>fluorofenil</i> )-2-hidroxi $\text{etil}$ )-4-(2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-fluorotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona           | 429.3 |
| 249 |  | ( <i>S</i> )-1-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi $\text{etil}$ )-4-(2-(((3- <i>etil</i> -1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 469.1 |
| 250 |  | 1-((6-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)m $\text{etil}$ )-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                             | 436.1 |
| 251 |  | 1-((1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi $\text{etil}$ )-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                          | 457.1 |
| 252 |  | ( <i>S</i> )-1-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi $\text{etil}$ )-4-(2-(((1-(2-hidroxi $\text{etil}$ )-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 485.2 |
| 253 |  | ( <i>S</i> )-1-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi $\text{etil}$ )-4-(2-(((1-(2-hidroxi $\text{etil}$ )-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 485.3 |

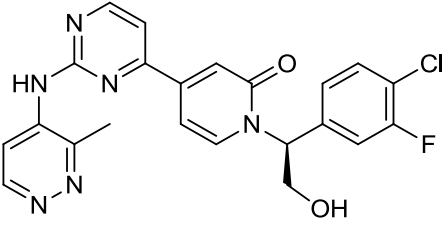
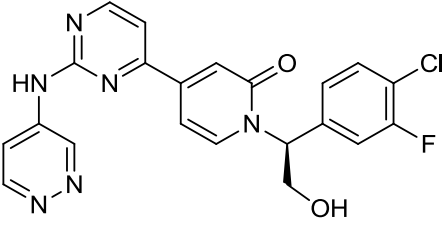
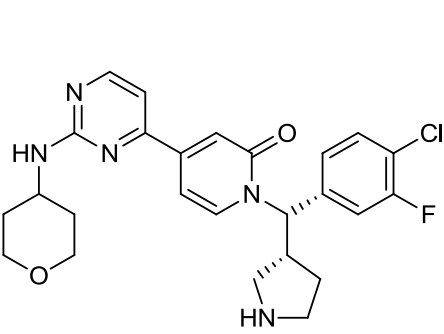
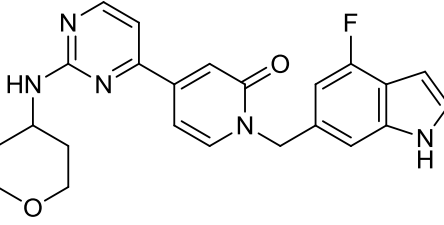
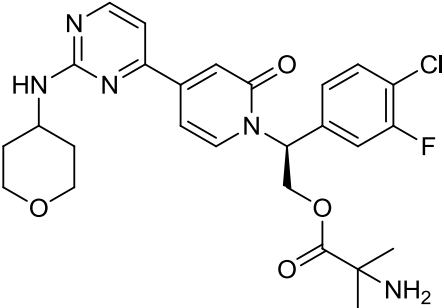
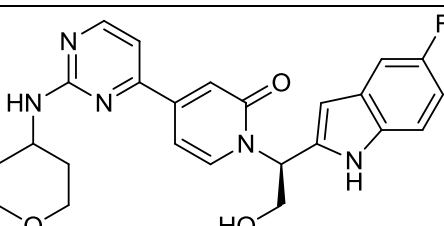
|     |  |                                                                                                                                                             |       |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 254 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 509.1 |
| 255 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 509.1 |
| 256 |  | 1-((3-ciclopropil-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | 442.2 |
| 257 |  | 1-((6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                        | 420.1 |
| 258 |  | 1-(1-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)etil)-4-(2-(((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                       | 434.2 |
| 259 |  | (S)-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                            | 407.1 |
| 260 |  | ( <i>R</i> )-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                   | 406   |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                  |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 261 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona    | 442.2 |
| 262 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(5-fluoro-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 470.2 |
| 263 |   | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(5-fluoro-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 470.1 |
| 264 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(5-fluoro-2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 459.1 |
| 265 |  | 1-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona            | 403.2 |
| 266 |  | 1-((4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona              | 420.1 |
| 267 |  | (S)-4-(5-fluoro-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                      | 436.2 |

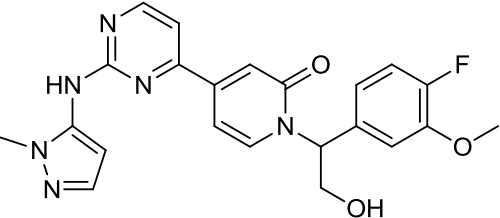
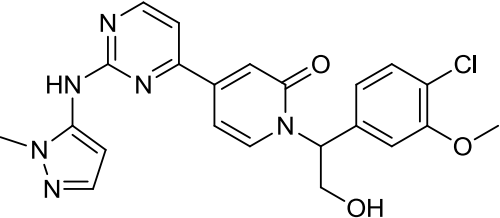
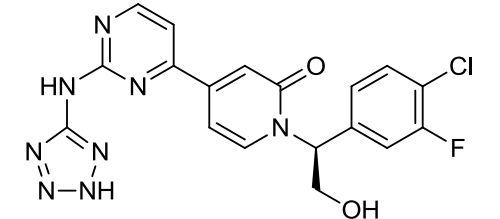
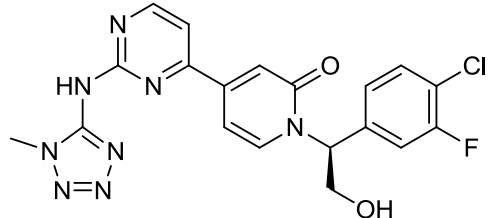
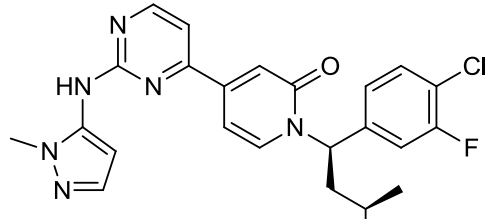
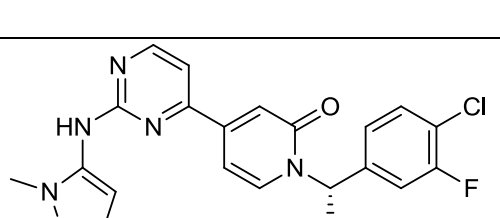
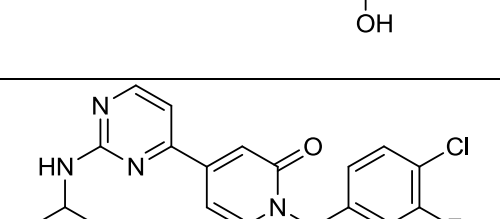
|     |  |                                                                                                                                      |       |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 268 |  | (S)-4-(5-fluoro-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona          | 436.2 |
| 269 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)vinil)-4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 453.1 |
| 270 |  | 4-((4-(1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)picolinato de (S)-metilo       | 496.1 |
| 271 |  | Ácido (S)-4-((4-(1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)picolínico           | 482.1 |
| 272 |  | (S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-fluoro-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona           | 445.1 |
| 273 |  | (S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(5-fluoro-2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona           | 452.1 |

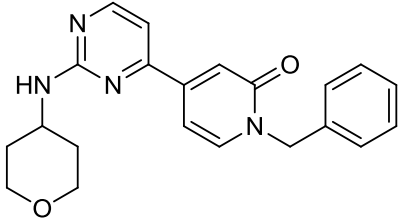
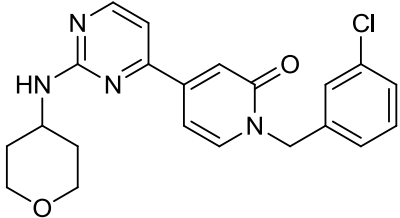
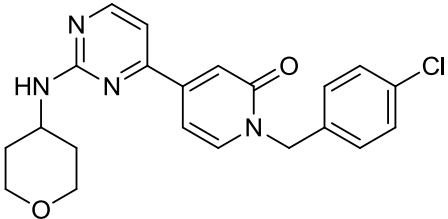
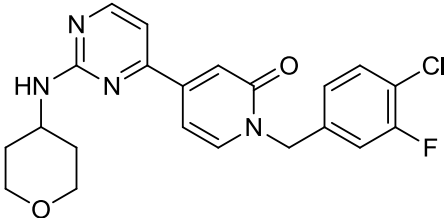
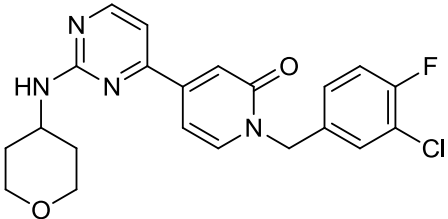
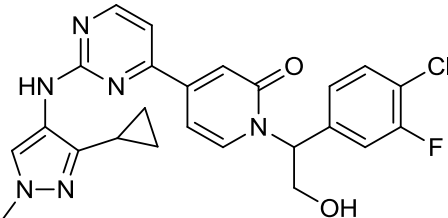
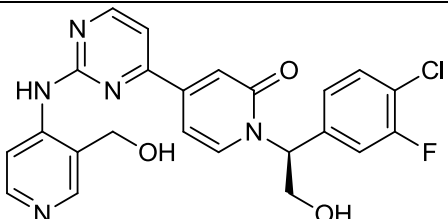
|     |  |                                                                                                                                               |       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 274 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona          | 481.1 |
| 275 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona          | 481.1 |
| 276 |  | 1-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona      | 495.1 |
| 277 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((2,3-dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                        | 466.1 |
| 278 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((2,5-dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona                        | 466.1 |
| 279 |  | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(2-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 505.2 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                           |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 280 |    | 4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-((3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-yl)metil)piridin-2(1H)-ona                         | 513.1 |
| 281 |    | 1-((7-fluoro-1H-indol-6-yl)metil)-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piridin-2(1H)-ona                                                  | 420.1 |
| 282 |   | 1-((4-cloro-3-fluorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-yl)metil)-4-(5-fluoro-2-(((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piridin-2(1H)-ona |       |
| 283 |  | 1-((4-clorofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-yl)metil)-4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piridin-2(1H)-ona                          |       |
| 284 |  | (S)-4-(2-((1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil)piridin-2(1H)-ona                                    | 429.1 |
| 285 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piridin-2(1H)-ona                               | 487.2 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 286 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((3-metilpiridazin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                      | 453.1                                                |
| 287 |    | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(piridazin-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                               | 439.0                                                |
| 288 |   | 1-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(( <i>R</i> )-pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona       | <i>m/z</i><br>(APCI-pos)<br>M+1 =<br>484.2,<br>486.1 |
| 289 |  | 1-((4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                               | 420.0                                                |
| 290 |  | 2-amino-2-metilpropanoato de (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2 <i>H</i> )-il)etilo | 530.2                                                |
| 291 |  | (S)-1-(1-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-2-hidroxietyl)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                | 450.2                                                |

|     |  |                                                                                                                                                         |       |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 292 |  | ( <i>R</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona     | 455.1 |
| 293 |  | Acetato de ( <i>S</i> )-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-2-oxopiridin-1(2 <i>H</i> )-il)etilo | 483.1 |
| 294 |  | 1-((5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-6-il)metil)-4-(2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                     | 420.3 |
| 295 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)vinil)-4-(2-((1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                               | 437.1 |
| 296 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona         | 455.1 |
| 297 |  | 1-(4-metoxibencil)-4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                              | 389.2 |
| 298 |  | 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                     | 407.2 |

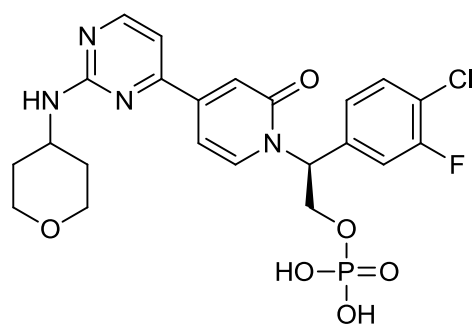
|     |                                                                                     |                                                                                                                           |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 299 |    | 1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona        | 437.3 |
| 300 |    | 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona         | 453.3 |
| 301 |   | (S)-4-(2-((2H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1H)-ona            | 429.2 |
| 302 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona    | 443.1 |
| 303 |  | 1-((1R,3R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiutil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 469.3 |
| 304 |  | 1-((1S,3R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-hidroxiutil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona | 469.3 |
| 305 |  | (S)-1-(2-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona      | 444.2 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 306 |    | 1-bencil-4-(2-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                                 | 363.2 |
| 307 |    | 1-(3-clorobencil)-4-(2-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                        | 397.2 |
| 308 |   | 1-(4-clorobencil)-4-(2-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                        | 397.2 |
| 309 |  | 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-(2-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                               | 415.2 |
| 310 |  | 1-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-(2-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                               | 415.2 |
| 311 |  | 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 481.1 |
| 312 |  | ( <i>S</i> )-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3-(hidroximetil)piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona      | 468.1 |

|     |  |                                                                                                                                                           |       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 313 |  | (S)-2-((4-(1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)pirimidin-4(3 <i>H</i> )-ona                    | 455   |
| 314 |  | (S)-4-(2-(((1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                          | 427.1 |
| 315 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3-metiloxetan-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                                | 431.1 |
| 316 |  | (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                 | 441.1 |
| 317 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3-(hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 471.1 |
| 318 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                 | 441.1 |
| 319 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-(((3,5-dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                           | 466.1 |

|     |  |                                                                                                                                                    |       |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 320 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona | 495.1 |
| 321 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((3-hidroxi piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona                      | 454.1 |
| 322 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona               | 454.1 |
| 323 |  | (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1 <i>H</i> )-ona  | 471.1 |

Ejemplo α



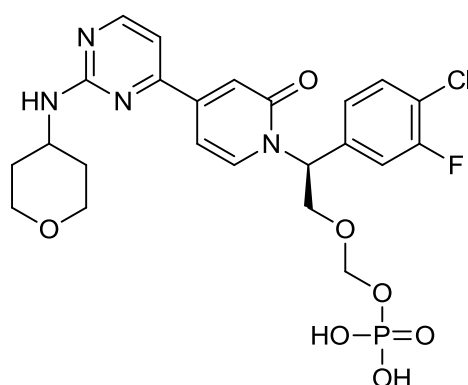
Dihidrogenofosfato de (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)etilo

Paso A: Se transfirió 1-[(1*S*)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)pirimidin-4-il]piridin-2-ona (0.62 g, 1.39 mmol) a un matraz de fondo redondo seco de 100 mL en THF (50 mL). Se agregó carbonato de cesio (2.26 g, 6.93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos

antes de agregar cloruro de dibencilfosforilo (0.91 g, 3.05 mmol) en tolueno. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 X 30 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 X 30 mL) y salmuera (2 X 30 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró para dejar un aceite. El aceite se purificó por CombiFlash (columna de 24 g; 0-5% de metanol/DCM durante 15 minutos). La LCMS confirmó que el producto era (2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)etil)fosfato de (*S*)-dibencilo (978 mg). ( $M+1 = 705$ ).

Paso B: Se agregó 5% de Pd/C (0.15 g) a (2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)etil)fosfato de (*S*)-dibencilo (978 mg) bajo nitrógeno. Se agregó MeOH (8 mL) y la mezcla se purgó con un globo de hidrógeno. La mezcla se dejó bajo hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® y el solvente se retiró para dejar un sólido. El sólido se purificó por HPLC para obtener dihidrógenofosfato de (*S*)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)etilo (3.8 mg). MS = 525.0.

### Ejemplo β



Dihidrógenofosfato de (*S*)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)etoxi)metilo

Paso A: Se agregó hidruro de sodio (44 mg, 1.10 mmol) a 1-[(1*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil]-4-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)pirimidin-4-il]piridin-2-ona

(0.49 g, 1.10 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C, que se dejó agitar a 0 °C. En un recipiente separado, se transfirieron yoduro de sodio (0.17 g, 1.10 mmol) y sulfuro de clorodimetilo (0.11 g, 1.10 mmol) que luego se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó cuidadosamente con agua antes de diluir con acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, seguido de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio antes de retirar el solvente y dejar un aceite. El aceite se purificó por CombiFlash (columna de 24 g, 0-10% de MeOH/DCM durante 20 minutos) para proporcionar (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((metiltio)metoxi)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (555 mg) como un sólido ( $M+1 = 506$ ).

Paso B: Se agregaron ácido fosfórico (0.40 g, 3.98 mmol), tamices moleculares de 4 Å (5 g) y *N*-yodosuccinimida (0.46 g, 1.99 mmol) a (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((metiltio)metoxi)etil)-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0.50 g, 1.00 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio. Se agregó carbonato de sodio para llevar el pH a 10 y el solvente se retiró. Lo que resultó se purificó por HPLC para proporcionar dihidrógenofosfato de (S)-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-1(2*H*)-il)etoxi)metilo (13 mg).  $M+1 = 555.1$ .

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.